

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C12N 15/11, 15/63, 5/10, C07K 16/18,</b> <b>A61K 39/395, 48/00, 31/70, A01K 67/027</b>		<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/00603</b>
		<b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b>	<b>6. Januar 2000 (06.01.00)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE99/01867		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 25. Juni 1999 (25.06.99)		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 28 624.4      26. Juni 1998 (26.06.98)      DE		<b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:</b> 13. April 2000 (13.04.00)	
<b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE).			
<b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> POUSTKA, Annemarie [DE/DE]; Werderstrasse 36, D-69120 Heidelberg (DE). COY, Johannes [DE/DE]; In den schwarzen Gärten 1, D-63762 Gross-Ostheim (DE).			
<b>(74) Anwalt:</b> SCHÜSSLER, Andrea; Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).			
<b>(54) Title:</b> MODULARLY CONSTRUCTED RNA MOLECULES HAVING TWO SEQUENCE REGION TYPES			
<b>(54) Bezeichnung:</b> MODULAR AUFGEBAUTE RNA-MOLEKÜLE MIT ZWEI SEQUENZBEREICHSTYPEN			
<b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to modularly constructed RNA molecules which can bind to a ligand and which are characterized by two sequence regions. Said first sequence region contributes to the maintenance of the three-dimensional structure of the RNA molecule, and a second sequence region is responsible for the specific bond of the ligand. These RNA molecules, e.g. the NINTROX-RNA, can be used for directly influencing the gene expression. The invention also relates to vectors containing the inventive RNA molecules, to medicaments and diagnostic compositions which contain said RNA molecules or vectors, to an antibody which specifically recognizes these RNA molecules or antisense RNA which specifically binds to these RNA molecules, or to ribozymes which split these RNA molecules. In addition, the invention relates to non-human mammals whose NINTROX gene is modified by inserting a heterologous sequence and to the cells obtained therefrom.</p>			
<b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Beschrieben werden modular aufgebaute RNA-Moleküle, die an einen Liganden binden können und durch zwei Sequenzbereiche gekennzeichnet sind, einen ersten Sequenzbereich, der zur Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls beiträgt, und einen zweiten Sequenzbereich, der für die spezifische Bindung des Liganden verantwortlich ist. Diese RNA-Moleküle, beispielsweise die NINTROX-RNA, können zur direkten Beeinflussung der Genexpression verwendet werden. Beschrieben werden ferner die erfindungsgemässen RNA-Moleküle enthaltende Vektoren sowie Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen, die die vorstehenden RNA-Moleküle bzw. Vektoren enthalten, ein diese RNA-Moleküle spezifisch erkennender Antikörper bzw. spezifisch an diese RNA-Moleküle bindende Antisense-RNA oder diese RNA-Moleküle spaltende Ribozyme. Ausserdem betrifft die Erfindung nichtmenschliche Säuger, deren NINTROX-Gen durch Insertion einer heterologen Sequenz verändert ist und daraus erhaltene Zellen.</p>			

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An  
SCHÜSSLER Andrea  
Truderinger Str. 246  
D-81825 München

EINGEGANGEN

- 6. MRZ. 2000

Erled. ....

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES  
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS  
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

28.4. 14.6.04

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

28/02/2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

K 2690 - sch/msl

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01867

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

25/06/1999

Anmelder

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM... et al.

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

**Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:**

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

**Bis wann sind Änderungen einzureichen?**

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

**Wo sind Änderungen einzureichen?**

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,  
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsbüro dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90<sup>bis</sup> bzw. 90<sup>ter</sup> 3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsbüro vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chantal Meyer

## ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

### HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

#### Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

#### Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

#### Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

#### In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen, die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

#### Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

## ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:  
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:  
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:  
Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:  
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

### "Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

### Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

### Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>K 2690 - sch/msl</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/DE 99/ 01867</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>25/06/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>26/06/1998</b>
Anmelder <b>DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM... et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/11 C12N15/63 C12N5/10 C07K16/18 A61K39/395  
 A61K48/00 A61K31/70 A01K67/027

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SEAGER ET AL.: "Introductory Chemistry. General, Organic, Biological" 1979, SCOTT, FORESMAN AND COMPANY, GLENVIEW, ILLINOIS, CHAPTER 25.7 THE RNAS, SEITE 497-503, XP002130192 Seite 499; Abbildung 25.14	1,4,6
X	REICHWALD ET AL.: "Homo sapiens chromosome X, PAC 671D9, complete sequence" EMBL SEQUENCE DATABASE, 6. April 1998 (1998-04-06), XP002130190 HEIDELBERG DE Ac AF031078 das ganze Dokument	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Februar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ceder, O

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	REICHWALD ET AL.: "Homo sapiens chromosome X, Mecp2 locus, complete sequence" EMBL SEQUENCE DATABASE, 6. April 1998 (1998-04-06), XP002130191	1-8
Y	HEIDELBERG DE Ac AF030876 das ganze Dokument	1,7,9-26
Y	WO 93 10228 A (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Zusammenfassung; Ansprüche Seite 4 -Seite 9	1,7,9-26
A	WO 95 24503 A (RAPAPORT ET AL.) 14. September 1995 (1995-09-14) Zusammenfassung	21,22

# INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01867

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9310228 A	27-05-1993	AU 679432 B	03-07-1997
		AU 3071392 A	15-06-1993
		EP 0614487 A	14-09-1994
		US 5756348 A	26-05-1998
WO 9524503 A	14-09-1995	AU 1893095 A	25-09-1995
		EP 0759092 A	26-02-1997
		US 5955273 A	21-09-1999

## PCT

## BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

## Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung  
beauftragten Behörde auszufüllen

Internationales Aktenzeichen <b>PCT/DE99/01867</b>	Eingangsstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>K 2690 - sch/msl</b>	
<b>Anmelder</b> <div style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg</div>	
<b>Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren</b>  1. Gebühr für die vorläufige Prüfung ..... EUR <b>1533,00</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">P</span>  2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.) ..... EUR <b>147,00</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">H</span>  3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein ..... EUR <b>1680,00</b> <div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-top: 5px;">INSGESAMT</div>	
<b>Zahlungsart</b>  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)   <input checked="" type="checkbox"/> Scheck <b>5608</b>   <input type="checkbox"/> Postanweisung   <input type="checkbox"/> Bankwechsel         </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Barzahlung   <input type="checkbox"/> Gebührenmarken   <input type="checkbox"/> Kupons   <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln angeben):         </div> </div>	
<b>Abbuchungsauftrag</b> (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Behörden)  Die IPEA/ _____ <input type="checkbox"/> wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.  <input type="checkbox"/> (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.	
Kontonummer _____	Datum (Tag/Monat/Jahr) _____
Unterschrift _____	

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ \_\_\_\_\_

# PCT

## KAPITEL II

### ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:  
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS
----------------------	---------------------------

<b>Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG</b>		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2690 - sch/msl
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01867	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25. Juni 1999 (25.06.99)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 26. Juni 1998 (26.06.98)
Bezeichnung der Erfindung Modular aufgebaute RNA-Moleküle mit zwei Sequenzbereichstypen		
<b>Feld Nr. II ANMELDER</b>		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des öffentlichen Rechts Im Neuenheimer Feld 280 D-69120 Heidelberg		Telefonnr.:  Telefaxnr.:  Fernschreibnr.:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) POUSTKA, Annemarie Werderstrasse 36 D-69120 Heidelberg		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) COY, Johannes In den schwarzen Gärten 1 D-63762 Gross-Ostheim		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
<input type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

**Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT**

Die folgende Person ist ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter  
 und ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.  
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.  
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

SCHÜBLER, Andrea  
 Truderinger Str. 246  
 81825 München

Telefonnr.:  
 089/42724748

Telefaxnr.:  
 089/42724749

Fernschreibnr.:

☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

**Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG****Erklärung betreffend Änderungen:\***

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung  
 der Beschreibung ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung  
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung  
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19  
 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben)  
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung  
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34  
 aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)

\* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

**Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung:** deutsch :

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.  
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.  
☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.  
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

**Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN**

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)  
 mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

**Feld Nr. VI KONTROLLISTE**

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:

- |  |   |         |
|--|---|---------|
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung                                     | : | Blätter |
| 2. Änderungen nach Artikel 34  | : | Blätter |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19  | : | Blätter |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Begleitschreiben  | : | Blätter |
| 6. Sonstige (einzeln auführen)   | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten	nicht erhalten
----------	----------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

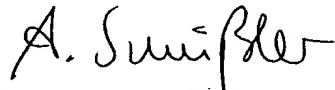
Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- |  |   |
|--|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung                      | 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift                            |
| 2. <input type="checkbox"/> unterzeichnete gesonderte Vollmacht                              | 5. <input type="checkbox"/> Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll in computerlesbarer Form |
| 3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): | 6. <input checked="" type="checkbox"/> sonstige (einzeln auführen): Scheck 5608                     |

**Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS**

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

München, den 24. Januar 2000



Dr. Andrea Schübler

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

- |  |   |
|--|---|
| 1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:   |   |
| 2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:  |   |
| 3. <input type="checkbox"/> Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5. unten, finden keine Anwendung.                   | <input type="checkbox"/> Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet |
| 4. <input type="checkbox"/> Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.                                      |   |
| 5. <input type="checkbox"/> Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT. |   |

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHÜSSLER Andrea  
Truderinger Str. 246  
D-81825 München

Huber & Schübler  
Patentanwälte

29. SEP. 2000

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS  
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 27.09.2000

Frist:

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

K 2690 - sch/msl

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE99/01867

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
25/06/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
26/06/1998

Anmelder

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM... et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

## 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Vullo, C

Tel. +49 89 2399-8061





# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2690 - sch/msl	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01867	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25/06/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 26/06/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/11		
Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM... et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  24/01/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  27.09.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Kalsner, I  Tel. Nr. +49 89 2399 8708  

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01867

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*).

### Beschreibung, Seiten:

1-17                      ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-26                      ursprüngliche Fassung

### Zeichnungen, Blätter:

1/21-21/21              ursprüngliche Fassung

## 2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,        Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

## 4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 20-22.

Begründung:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01867

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 20-22 sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	2, 3, 5, 8-19, 23-26
	Nein: Ansprüche	1, 4, 6, 7
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	2, 3, 5, 8-19, 23-26
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-19, 23-26
	Nein: Ansprüche	

### 2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

## VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

**Zu Abschnitt III: Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

**Ansprüche 20-22** entsprechen nicht den Erfordernissen von Art. 5 PCT:

Aus der Beschreibung geht in keiner Weise hervor, daß die beanspruchten RNA-Moleküle auch tatsächlich die Funktion erfüllen, die ihnen zugeschrieben wird. Die Beschreibung enthält auch keinerlei Beispiele, die die postulierten Wirkungen der beanspruchten RNA in irgendeiner Weise bestätigen würden. **Ansprüche 20-22**, die sich auf die Verwendung der RNA-Moleküle zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumorerkrankungen oder Erkrankungen des Zentralnervensystems beziehen, sind daher in der Beschreibung nicht gestützt.

**Zu Abschnitt V: Begründete Feststellung hinsichtlich Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit**

**1) Dokumente**

- D1...Seager et al. (1979) Introductory Chemistry; S. 499; Abb. 25.14  
D2...Reichwald et al. (1998) EMBL sequence database Acc. No. AF031078  
D3...Reichwald et al. (1998) EMBL sequence database Acc. No. AF030876

**2) Neuheit und erfinderische Tätigkeit**

- 2.1) **Anspruch 1** bezieht sich auf ein RNA-Molekül, das an einen Liganden binden kann und folgende Sequenzbereiche umfaßt: (a) einen die dreidimensionale Struktur des RNA Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich und (b) einen Sequenzbereich für die spezifische Bindung des Liganden.

RNA, die diese Merkmale erfüllt, ist z. B. Transfer-RNA (siehe D1). **Anspruch 1** und abhängige **Ansprüche 4 und 6** können daher nicht als neu anerkannt werden.

- 2.2 **Anspruch 7**, der sich auf eine DNA-Sequenz bezieht, die die RNA-Molekül nach einem der vorangegangenen Ansprüche kodiert, kann im Hinblick auf die in D2

oder D3 veröffentlichte Sequenz nicht als neu anerkannt werden.

- 2.2) **Ansprüche 2, 3, 5, 8-19 und 23-26** entsprechen formell den Erfordernissen von Art. 33(2) PCT:

Wie aus D2 und D3 ersichtlich ist, ist die DNA-Sequenz der Abb. 1 in der EMBL-Datenbank veröffentlicht. Da diesem Dokument jedoch nicht zu entnehmen ist, daß die Sequenz näher analysiert oder charakterisiert wurde, können diese Dokumente für **Ansprüche 2, 3, 5 und 8-26** formell nicht als neuheitsschädlich angesehen werden.

- 2.3) Für **Ansprüche 2, 3, 5, 8-19 und 23-26** kann jedoch aus den folgenden Gründen keine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden:

Die Computer-unterstützte Analyse von bereits veröffentlichten DNA-Sequenzen und deren daraus abgeleitete potentielle Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten, ohne diese durch wenigstens ein konkretes Beispiel zu bestätigen, kann nicht als erfinderisch angesehen werden. Das trifft insbesondere auf die vorliegenden Ansprüche zu, die sich auf eine undefinierte Anzahl von RNA-Molekülen beziehen, deren einziges Merkmal ist, daß sie sowohl einen Bereich enthalten, der eine dreidimensionale Struktur bilden kann als auch einen Bereich, der einen Liganden binden kann.

#### **Zu Abschnitt VIII: Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

**Ansprüche 1-7** entsprechen nicht den Erfordernissen von Art. 6 PCT.

**Anspruch 1** ist nicht durch technische Merkmale charakterisiert. Das beanspruchte RNA-Molekül ist daher unzureichend definiert, sodaß es für den Fachmann unzumutbar erscheint, zu bestimmen ob ein gegebenes RNA-Molekül unter den Schutzzumfang des Anspruchs fällt oder nicht.

**Ansprüche 2 und 3** versuchen das RNA-Molekül von Anspruch 1 näher zu definieren. Der dabei gewählte Wortlaut führt zu weiteren Unklarheiten. Es ist z. B. nicht klar welcher Bereich der Abb. 3 tatsächlich in Anspruch 2 bzw. 3 definiert ist.

"Der Balken" am Rand der dargestellten Sequenz bezeichnet z. B. eine Sequenz, die die Nukleotide von 820-1020, 820-1021, 820-1023, etc., oder 821-1020, 821-1021, etc. umfassen kann. Weiters beziehen sich Ansprüche 2 und 3 auf "verwandte Sequenzen". Laut Beschreibung (S. 4) können dies beliebige nicht näher definierte Sequenzen sein. Der Schutzzumfang der Ansprüche ist somit nicht klar.

Darüber hinaus entsprechen **Ansprüche 2 und 3** nicht den Erfordernissen von Regel 6.2(a) PCT, die besagt, daß Ansprüche sich nicht auf Abbildungen beziehen sollen.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) K 2690 - sch/msl

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Modular aufgebaute RNA-Moleküle mit zwei Sequenzbereichstypen

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Stiftung des öffentlichen Rechts  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

POUSTKA, Annemarie  
Werderstraße 36  
D-69120 Heidelberg

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒

Anwalt

☐

gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Dr. Andrea Schübler  
Truderinger Str. 246

D-81825 München

Telefonnr.:

089/42724748

Telefaxnr.:

089/42724749

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

## Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

COY, Johannes  
In den schwarzen Gärten 1  
D63762 Groß-Ostheim

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder  
☒ Anmelder und Erfinder  
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder  
☐ Anmelder und Erfinder  
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder  
☐ Anmelder und Erfinder  
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder  
☐ Anmelder und Erfinder  
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.



## Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

## Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich                        | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien                        | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan                      | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina               | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                          | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                           | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada                            | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein  | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                             | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba                              | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik             | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien  |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland                                  | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark                          | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland                           | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien                           | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur  |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland                          | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich            | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien                          | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana                             | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia                            | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau                     | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien                          | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago   |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien                        | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island                            | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan                             | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia                             | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan                       | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea                    | Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind: |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan                        | <input type="checkbox"/>   |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                       | <input type="checkbox"/>   |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia                           |  |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

<b>Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH</b>		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.	
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:	
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: * regionales Amt
Zeile (1) 26 Juni 1998 (26.06.98)	198 28 624.4	DE	
Zeile (2)			
Zeile (3)			

☒ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) 1 bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

\* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

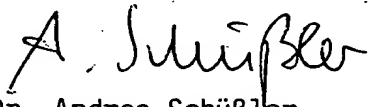
<b>Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE</b>		<b>EPA</b>
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):	
ISA / EPA	Datum (Tag/Monat/Jahr)      Aktenzeichen      Staat (oder regionales Amt)	

<b>Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE</b>	
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 3	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 17	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 4	3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : 21	5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : 14	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 60	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
	8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
	9. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten): Scheck, Kopie f. Priobeleg
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: DE

**Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS**

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

München, den 22. Juni 1999



Dr. Andrea Schüßler

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen:  <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Anmelder: Deutsches Krebsforschungszentrum  
Unser Zeichen: K 2690 - hu / msl

### **Modular aufgebaute RNA-Moleküle mit zwei Sequenzbereichstypen**

Die vorliegende Erfindung betrifft RNA-Moleküle, die durch zwei Sequenzbereichstypen gekennzeichnet sind, einen ersten Sequenzbereichstyp, der zur Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls beiträgt, und einen zweiten Sequenzbereichstyp, der für die spezifische Bindung eines Liganden verantwortlich ist. Vorzugsweise sind diese RNA-Moleküle zur direkten Kontrolle der Genexpression von Nutzen. Die vorliegende Erfindung stellt ferner die für die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle abgeleitete DNA-Sequenz und diese enthaltende Vektoren bereit. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen, die die vorstehenden RNA-Moleküle bzw. Vektoren enthalten, einen diese RNA-Moleküle spezifisch erkennenden Antikörper bzw. spezifisch an diese RNA-Moleküle bindende Antisense-RNA oder diese RNA-Moleküle spaltende Ribozyme. Außerdem betrifft die Erfindung nicht-menschliche transgene Säuger und daraus erhaltene Zellen.

Die Regulation der Genexpression bei Eukaryonten erfolgt in der Regel über Proteine, die üblicherweise an bestimmte regulatorische Sequenzen stromaufwärts des zu exprimierenden Gens spezifisch binden und eine charakteristische Wirkung zeigen (RNA-Polymerasen, Transkriptionsfaktoren, Hormon-aktivierbare Rezeptoren etc.). Bisher sind nur wenige Beispiele für die Kontrolle der Genexpression direkt über RNA-Moleküle bekannt. Dazu zählen die für die Inaktivierung des gesamten X-Chromosoms verantwortliche RNA "XIST" ("X-Chromosome inactivation specific transcript"), eine mit IPW bezeichnete RNA ("imprinted in Prader-Willi syndrome") und die RNA H19, die einen Tumorsuppressor darstellt und an der Steuerung bestimmter Entwicklungsvorgänge beteiligt ist. Die artifizielle Kontrolle der Genexpression wird inzwischen durch die Verwendung von spezifisch an mRNAs bindende Antisense-RNAs bewirkt bzw. durch die Verwendung katalytisch aktiver RNA-Moleküle, sogenannter Ribozyme, die an die Ziel-RNA nicht nur spezifisch binden, sondern diese

auch spalten und somit inaktivieren. Allerdings sind die Einsatzmöglichkeiten für diese Antisense-RNAs bzw. Ribozyme begrenzt, vor allem hinsichtlich des zu bindenden und inaktivierenden Liganden, bei dem es sich grundsätzlich nur um RNA handeln kann.

Somit besteht ein Bedarf nach der Bereitstellung von Verbindungen, die universell unterschiedlichste Zielmoleküle, beispielsweise DNA, RNA, Proteine oder niedermolekulare Substanzen, erkennen bzw. inaktivieren können und beispielsweise für die Kontrolle der Genexpression und damit natürlich auch die Prävention und Behandlung von Krankheiten, die mit einer Störung der Genexpression einhergehen, geeignet sind.

Somit liegt der Erfindung im wesentlichen das technische Problem zugrunde, solche Verbindungen bereitzustellen, die unter anderem für die Prävention oder Therapie (und auch Diagnose) von solchen Erkrankungen von Nutzen sind.

Die Lösung dieses technischen Problems wurde durch die Bereitstellung der in den Patentansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen erreicht.

Von den Erfindern konnte ein RNA-Molekül identifiziert werden, das die vorstehend beschriebenen, erwünschten Eigenschaften aufweist. Dieses RNA-Molekül wird durch das Gen "NINTROX" (No INTRONs X-chromosome) kodiert, das keine Introns besitzt, auf dem X-Chromosom lokalisiert ist und für kein Protein kodiert. Dieses RNA-Molekül ist Teil von bestimmten (längeren) Transkripten des MeCP2-Gens. Das MeCP2-Gen (Methyl-CpG-Bindeprotein 2) in Xq28 weist ein Transkript von ca. 1,8 kb auf, das für das MeCP2-Protein kodiert. Die oben beschriebene RNA ist Teil von längeren MeCP2-Transkripten, die auch das MeCP2-Protein kodieren, aber einen unterschiedlichen 3'-nicht-translatierten Bereich aufweisen. Dieser 3'-nicht translatierte Bereich hat entscheidende Bedeutung für das MeCP2-Gen und dessen Funktion. Im nachfolgenden ist der Begriff "NINTROX" mit den erwähnten längeren Transkripten des MeCP2-Gens gleichbedeutend.

Die genomische Sequenz des menschlichen NINTROX-Gens ist in Figur 1 gezeigt und die genomische Sequenz des murinen NINTROX-Gens in Figur 2. In Figur 3

wurde ein Sequenzvergleich zwischen humaner und muriner Sequenz durchgeführt. Daraus sieht man, daß es einige sehr sequenzkonservierte Bereiche gibt, die sich gemäß einer per Computer durchgeführten Energieanalyse durch eine hohe Energie auszeichnen (vgl. Fig. 4).

Während der Wirkungsmechanismus der vorstehend diskutierten, auf RNA-Ebene wirksamen Gene vollkommen unklar war, konnte durch die Analyse des NINTROX-Gens zum ersten Mal das Wirkprinzip eines solchen Gens, das nachstehend genauer beschrieben wird, ermittelt werden. Das NINTROX-Gen trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung der Funktionen des ZNS insbesondere des Hippocampus bei. Defekte in diesem Gen führen zu Einschränkungen der ZNS-Funktionen, die bis zu mentalen Retardierungen reichen. Desweiteren übt das NINTROX-Gen eine wichtige Funktion bei der Kontrolle der Zellproliferation aus. Dabei können Veränderungen in diesem Gen zu Fehlern in der Kontrolle des Zellwachstums, beispielsweise zu Krebs, führen. Veränderungen in diesem Gen können zu einer verstärkten oder verringerten DNA-Methylierung führen. Eine verstärkte DNA-Methylierung kann unter anderem die Aktivität von wachstumskontrollierenden Genen (Tumorsuppressorgene) einschränken oder unterbinden und somit zu einer generell erhöhten Krebsrate führen. Eine verringerte DNA-Methylierung kann unter anderem zu einer Überexpression von Genen und damit einhergehend zu Entwicklungsstörungen der Zelle oder des Gesamtorganismus führen. Die weiteren Untersuchungen ergaben, daß das Expressionsmuster des NINTROX-Gens gewebe- und entwicklungsspezifisch erfolgt. Die Northern-Analysen zeigten eine Expression in allen untersuchten fötalen und adulten Geweben. Es konnten keine Sequenzhomologien mit bereits bekannten Sequenzen festgestellt werden.

Die Strategie, die zur Identifizierung dieses Nucleinsäuremoleküls führte, wird nachstehend beschrieben. Im Rahmen der systematischen Analyse der q28-Region des menschlichen X-Chromosoms konnten verschiedene exprimierte Sequenzen nachgewiesen und isoliert werden. Mit Hilfe dieser exprimierten Sequenzen konnten einige bisher noch nicht bekannte Gene gemäß Standardmethoden identifiziert und charakterisiert werden, u.a. das der vorliegenden Anmeldung zugrunde liegende NINTROX-Gen.

Interessanterweise zeigen die erfindungsgemäßen NINTROX-RNA-Moleküle einen modularen Aufbau, d.h., sie sind durch das Vorhandensein von zwei verschiedenen Sequenzbereichstypen gekennzeichnet. Während der eine Sequenzbereich die Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur erlaubt und, wie sich durch Vergleich der Sequenzen aus verschiedenen Spezies (Mensch, Hamster, Känguruh, Makaken, Orang-Utan, Schimpansen und Ratte; vgl. Fig. 5) ergibt, nur bedingt konserviert ist, ist der zweite Sequenzbereich, der für die spezifische Bindung an das Zielmolekül verantwortlich ist, sequenzkonserviert. Aufgrund dieser modularen Bauweise der NINTROX-RNA ist es möglich, diese so zu modifizieren, daß ihre Wirkung nicht nur auf die vorstehend beschriebene Kontrolle der Genexpression beschränkt ist, sondern für eine Vielzahl von Möglichkeiten eingesetzt werden kann. Neben der Kontrolle der Genexpression kann mit Hilfe solcher modular aufgebauter RNA-Moleküle auch die Struktur (z.B. Chromatinstruktur, Nuclear-Scaffold) von chromosomalen Bereichen verändert werden. Hierdurch ergibt sich die bisher nicht gekannte Möglichkeit, die Expression von größeren genomischen Bereichen gezielt beeinflussen zu können. So können bestimmte Sequenzbereiche der beiden Module des NINTROX-Gens durch andere Sequenzen oder sogar artifizielle Sequenzen ersetzt werden, wodurch (a) die Wechselwirkung dieser RNA mit anderen Bindungspartnern (RNA, DNA, andere Makromoleküle und niedermolekulare Verbindungen) oder deren biochemische Umsetzung (z.B. Erhöhung oder Erniedrigung der Umsatzrate) gezielt verändert werden, wodurch das RNA-Molekül gezielt neuen Aufgaben angepaßt werden kann, und/oder (b) die dreidimensionale Struktur der NINTROX-RNA gezielt spezifischen Anforderungen angepaßt werden kann. Dadurch kann eine teilweise oder völlig neuartige Funktion des erfindungsgemäßen NINTROX-RNA-Moleküls erzielt werden.

Somit betrifft eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein RNA-Molekül, das an einen Liganden binden kann und folgende Sequenzbereiche umfaßt: (a) einen die dreidimensionale Struktur des RNA-Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich, und (b) einen Sequenzbereich für die spezifische Bindung des Liganden.

Der hier verwendete Ausdruck "einen die dreidimensionale Struktur des RNA-Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich" besitzt folgenden Begriffinhalt. Dreidimensionale RNA-Strukturen werden durch Basenpaarung verschiedener Basen innerhalb

des RNA-Moleküls ermöglicht. Hierbei werden Strukturen wie "Stems" oder "Loops" gebildet. Viele dieser Strukturen ergeben so die Gesamtstruktur des RNA-Moleküls. Eine Sequenzänderung innerhalb des RNA-Moleküls kann ohne Folgen für die räumliche Struktur bleiben, wenn die Sequenzveränderung die Basenpaarungen nicht verändert oder wenn die Sequenzänderung durch eine zweite Sequenzänderung ausgeglichen wird. Wird beispielsweise die Basenpaarung A-T zerstört, indem das A zum G mutiert, so kann diese Mutation durch die weitere Mutation des T zum C ausgeglichen werden. Dadurch ändert sich zwar die Sequenz, aber die räumliche Struktur bleibt gleich. Dies hat zur Folge, daß die diesselbe RNA-Struktur durch extrem viele unterschiedliche RNA-Sequenzen gebildet werden kann. Hinweise auf bestimmte RNA-Strukturen ergibt die Analyse der darin enthaltenen Energie. Diese Analyse kann mittels kommerziell erhältlicher Computerprogramme (z.B. "FOLD"; Michael Zuker und P. Stiegler: Optimal Computer Folding of Large RNA Sequences using Thermodynamics and Auxiliary Information, *Nucleic Acids Research* (81), 9(1), S. 133) durchgeführt werden. Je geringer der Energieinhalt einer bestimmten Sequenz ist, desto stabiler sind die dreidimensionalen RNA-Strukturen. Die Analyse des NINTROX-Gens zeigte eine konservierte Verteilung dieser energiearmen Strukturen (vgl. Fig. 4). Die Basensequenz dieser RNA-Bereiche sind bei verschiedenen Spezies sehr unterschiedlich, der Energieinhalt ist aber äußerst konserviert. In Fig. 3 sind dies die Sequenzbereiche, die nicht durch einen schwarzen Balken am Rand gekennzeichnet sind. Dies bedeutet, daß der die dreidimensionale Struktur des RNA-Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich nicht sequenz-, aber energiekonserviert ist. So richten sich Modifikationen dieses Sequenzbereichs auch nicht nach der Basensequenz, sondern nach der Erhaltung des ermittelten Energieinhalts.

Der hier verwendete Ausdruck "ein Sequenzbereich für die spezifische Bindung des Liganden" betrifft einen Sequenzbereich, der so beschaffen ist, daß er den gewünschten Liganden spezifisch binden kann. Diese Sequenzbereiche sind sehr sequenzkonserviert. In Fig. 3 sind diese Bereiche durch einen schwarzen Balken am Rand gekennzeichnet und haben einen hohen Energieinhalt (vgl. Fig. 4). Dies deckt sich mit der Beobachtung, daß diese Sequenzbereiche nicht "verpackt" sind, sondern nach außen gerichtet sind und für die Bindung des Liganden, enzymatische Reaktionen oder die Bindung an andere RNA- oder DNA-Sequenzen verantwortlich sind. Falls es sich bei dem zu bindenden Liganden um ein RNA-Molekül oder ein DNA-

Molekül handelt, wird dieser Sequenzbereich zu einem entsprechenden, ausreichend langen Abschnitt des RNA-Moleküls oder DNA-Moleküls Komplementarität aufweisen. Falls es sich bei dem zu bindenden Liganden um ein Protein handelt, kann der Sequenzbereich (b) ganz oder teilweise durch eine DNA-Sequenz ausgetauscht oder ergänzt werden, von der bekannt ist, daß sie das gewünschte Protein spezifisch bindet.

Die beiden oben beschriebenen Sequenztypen kommen mehrere Male innerhalb der NINTROX-RNA vor. Der Austausch oder die Veränderung einzelner solcher Module ermöglicht die gezielte Veränderung der NINTROX-RNA. So ist bei einer Modifikation des die dreidimensionale Struktur aufrechterhaltenden Moduls auf den ermittelten Energieinhalt zu achten, sodaß dieser einen minimalen Wert beibehält. Die Modifikation des anderen Sequenzbereichs, obwohl dieser gerade als sequenzkonserviert gilt, unterliegt nur geringen Beschränkungen. So kann dieser Bereich ganz oder teilweise weggelassen werden oder kann Insertionen enthalten. Beispielsweise können auch Sequenzen in das NINTROX-RNA-Molekül integriert werden, die bekannte biochemische Eigenschaften aufweisen oder bestimmte DNA-, RNA-Moleküle oder Proteine binden. Darüber hinaus können Zufallssequenzen unterschiedlicher Länge an verschiedenen Stellen des NINTROX-Gens eingebaut werden und danach kann auf spezifische Eigenschaften wie biochemische Umsetzung, spezifische Bindung usw. selektioniert werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen RNA-Moleküls umfaßt der Sequenzbereich (a) die in Figur 3 nicht am Rand gekennzeichneten Sequenzbereiche oder dazu verwandte Sequenzen, die ebenfalls die Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls erlauben und von dem Sequenzbereich (a) in Figur 3 abweicht. Diese Abweichungen betreffen die Addition, Deletion und/oder Insertion von Basen, wobei der für die Sequenz von Figur (3) ermittelte Energieinhalt zu mindestens 80 %, vorzugsweise mindestens 85 % und mehr bevorzugt zu mindestens 90 % erhalten bleibt. Vorzugsweise bleibt bei diesen eingeführten Änderungen die ursprüngliche dreidimensionale Struktur erhalten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfaßt der Sequenzbereich (b) des erfindungsgemäßen RNA-Moleküls die in Figur 3 dargestellten Sequenzen, die am



Rand mit schwarzen Balken versehen sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen RNA-Moleküls handelt es sich bei dem zu bindenden Liganden um ein DNA-Molekül oder ein Protein oder Enzym, z.B. DNA-Polymerase I. Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße RNA-Molekül eine Poly(A)-Sequenz am 3'-Ende, was zur Stabilität in einer gewünschten Wirtszelle beitragen kann.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße RNA-Molekül zur Kontrolle der Genexpression verwendet. Dazu wird der Sequenzbereich (b) so modifiziert, daß er ein für die Genexpression verantwortliches Protein bindet, oder an einen bestimmten DNA-Bereich des Zielgens, wodurch beispielsweise die Anlagerung von Proteinen, die einen die Genexpression hemmenden oder fördernden Einfluß haben, behindert oder unterbunden wird, oder auch direkt an die mRNA des Zielgens, wodurch beispielsweise die Translation behindert oder unterbunden wird. Der Fachmann kann ohne weiteres durch entsprechende Modifikationen des Sequenzbereichs (b) und evtl. auch des Sequenzbereichs (a) das erfindungsgemäße RNA-Molekül so modifizieren, daß es den gewünschten Liganden bindet und so die Genexpression in dem gewünschten Maß kontrolliert.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine, das erfindungsgemäße RNA-Molekül kodierende DNA-Sequenz, sowie ein Gen mit folgenden Merkmalen: Es enthält einen Promotor, der die Transkription in einer gewünschten Wirtszelle erlaubt sowie eine damit funktionell verknüpfte, das erfindungsgemäße RNA-Molekül kodierende DNA-Sequenz. Vorzugsweise enthält das Gen zusätzlich ein Terminationssignal und eine Polyadenylierungsstelle.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt das erfindungsgemäße Gen die in Figur 1 oder 2 dargestellte Sequenz.

Die das erfindungsgemäße RNA-Molekül kodierenden DNA-Sequenzen oder Gene können auch in einen Vektor inseriert werden. Somit umfaßt die vorliegende Erfindung auch diese DNA-Sequenzen oder Gene enthaltende Vektoren. Die Bezeichnung "Vektor" bezieht sich auf ein Plasmid (z.B. pUC18, pBR322, pBlueScript), auf ein

Virus oder ein anderes geeignetes Vehikel. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die das erfindungsgemäße DNA-Molekül kodierende Sequenz im Vektor mit regulatorischen Elementen funktionell verknüpft, die dessen Expression in prokaryotischen oder eukaryotischen Wirtszellen erlauben. Solche Vektoren enthalten neben den regulatorischen Elementen, beispielsweise einem Promotor, typischerweise einen Replikationsursprung und spezifische Gene, die die phänotypische Selektion einer transformierten Wirtszelle erlauben. Zu den regulatorischen Elementen für die Expression in Prokaryonten, beispielsweise E.coli, zählen der lac-, trp-Promotor oder T7-Promotor, und für die Expression in Eukaryonten der AOX1- oder GAL1-Promotor in Hefe, und der CMV-, SV40-, RVS-40-Promotor, CMV- oder SV40-Enhancer für die Expression in tierischen Zellen. Weitere Beispiele für geeignete Promotoren sind der Metallothionein I- und der Polyhedrin-Promotor. Zu geeigneten Vektoren zählen beispielsweise auf T7 basierende Expressionsvektoren für die Expression in Bakterien (Rosenberg et al., Gene 56(1987), 125), pMSXND für die Expression in Säugerzellen (Lee und Nathans, J.Biol.Chem. 263(1988), 3521) und von Baculovirus abgeleitete Vektoren für die Expression in Insektenzellen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle kodierenden Sequenzen enthaltende Vektor ein viraler Vektor, beispielsweise ein Vaccinia-Virus oder Adenovirus, der bei einer Gentherapie von Nutzen ist. Besonders bevorzugt sind RNA-Viren, vor allem Retroviren. Beispiele für geeignete Retroviren sind MoMuLV, HaMuSV, MuMTV, RSV oder GaLV. Für Zwecke der Gentherapie können die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle auch in Form von kolloidalen Dispersionen zu den Zielzellen transportiert werden. Dazu zählen beispielsweise Liposomen oder Lipoplexe (Mannino et al., Biotechniques 6 (1988), 682).

Allgemeine, auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren können zur Konstruktion von Expressionsvektoren, die die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle kodierenden Sequenzen und geeignete Kontrollsequenzen enthalten, verwendet werden. Zu diesen Verfahren zählen beispielsweise in vitro-Rekombinationstechniken, synthetische Verfahren, sowie in vivo-Rekombinationsverfahren, wie sie beispielsweise in Sambrook et al., beschrieben sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die vorstehend beschriebenen Vektoren

enthaltende Wirtszellen. Zu diesen Wirtszellen zählen Bakterien, Hefe, Insekten- und Tierzellen, vorzugsweise Säugerzellen. Bevorzugte Säugerzellen sind CHO-, VERO-, BHK-, HeLa-, COS-, MDCK, 293- und WI38-Zellen. Verfahren zur Transformation dieser Wirtszellen, zur phänotypischen Selektion von Transformanten und zur Expression der erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Vektoren sind auf dem Fachgebiet bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Antikörper, die das erfindungsgemäße RNA-Molekül spezifisch erkennen. Die Antikörper können monoclonale, polyclonale oder synthetische Antikörper sein oder Fragmente davon, beispielsweise Fab-, Fv- oder scFv-Fragmente. Vorzugsweise handelt es sich dabei um einen monoclonalen Antikörper. Die erfindungsgemäßen Antikörper können gemäß Standardverfahren hergestellt werden, wobei das erfindungsgemäße RNA-Molekül oder ein Fragment davon als Immunogen dienen. Monoclonale Antikörper können beispielsweise durch das von Köhler und Milstein (Nature 256 (1975), 495) und Galfré (Meth. Enzymol. 73 (1981), 3) beschriebene Verfahren hergestellt werden, wobei Maus-Myelomzellen mit von immunisierten Säugern stammenden Milzzellen fusioniert werden. Diese Antikörper können beispielsweise zur Hemmung der Aktivität der erfindungsgemäßen RNA-Moleküle, beispielsweise zur Beeinflussung der Genexpression, verwendet werden. Die Antikörper können beispielsweise auch in diagnostischen Assays verwendet werden, um nachweisen zu können, ob eine Dysregulation der Genexpression, <sup>Antikörper</sup> beispielsweise durch einen Verlust oder Mangel der verantwortlichen NINTROX-RNA einhergeht. Die Antikörper können in Immunassays in Flüssigphase vorliegen oder an einen festen Träger gebunden werden. Dabei können die Antikörper auf verschiedene Art und Weise markiert sein. Geeignete Marker und Markierungsverfahren sind auf dem Fachgebiet bekannt. Beispiele für Immunassays sind ELISA und RIA.

Die Erfindung betrifft ferner Antisense-RNAs, die an ein erfindungsgemäßes RNA-Molekül spezifisch binden und zur Herabsetzung der Expression von Genen, die unter direkter Kontrolle von RNA, beispielsweise NINTROX-RNA, stehen, in vitro oder in vivo verwendet werden können. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Antisense-RNA an eine Zielzelle führt zu einer herabgesetzten Genexpression und ist für die Behandlung von Erkrankungen besonders nützlich, die durch eine zu hohe Genexpression des unter direkter RNA-Kontrolle stehenden Gens gekennzeichnet

sind (z.B. bei Krebserkrankungen). Dabei können die Antisense-RNAs direkt verabreicht werden oder als diese kodierende DNA, vorzugsweise in einen geeigneten Vektor inseriert. Zu den geeigneten Vektoren zählen alle bereits vorstehend in Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen RNA-Molekülen beschriebenen Vektoren.

Die erfindungsgemäßen Antisense-RNAs umfassen eine Antisense-Sequenz mit mindestens 7 bis 10 oder mehr Nucleotiden, die mit einer Sequenz des erfindungsgemäßen RNA-Moleküls, beispielsweise NINTROX-RNA, spezifisch hybridisieren. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Antisense-RNA eine Länge von etwa 10 bis etwa 50 Nucleotiden oder von etwa 14 bis etwa 35 Nucleotiden auf. In weiteren Ausführungsformen handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Antisense-RNAs um RNAs, die kürzer als etwa 100 Nucleotide oder kürzer als etwa 200 Nucleotide sind. Im allgemeinen sollten die Antisense-RNAs lang genug sein, um eine stabile Doppelhelix zu bilden, jedoch kurz genug (in Abhängigkeit von der Art der Zuführung) um, falls erwünscht, in vivo verabreicht werden zu können. Im allgemeinen ist die Antisense-Sequenz zur Gewährleistung einer spezifischen Hybridisierung zu der Ziel-Sequenz im wesentlichen komplementär. In bestimmten Ausführungsformen ist die Antisense-Sequenz genau komplementär zu der Zielsequenz. Die Antisense-RNAs können jedoch auch Nucleotid-Substitutionen, Additionen, Deletionen, Transitionen, Transpositionen oder Modifikationen enthalten, solange die spezifische Bindung an die relevante Zielsequenz als eine funktionelle Eigenschaft der Antisense-RNA beibehalten wird. Die Antisense-RNAs können auch zusätzlich zu den Antisense-Sequenzen weitere Sequenzen enthalten. Die Antisense-RNAs (sowie die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle) können unter Verwendung jedes zur Herstellung von Nucleinsäuren geeigneten Verfahrens hergestellt werden, beispielsweise durch chemische Synthese de novo oder durch Clonierung. Eine Antisense-RNA kann beispielsweise auch dadurch hergestellt werden, daß eine Sequenz der Ziel-RNA oder eines Fragments davon in umgekehrter Orientierung funktionell mit einem Promotor verknüpft in einen Vektor (z.B. ein Plasmid) inseriert wird. Unter der Voraussetzung, daß der Promotor und vorzugsweise Terminations- und Polyadenylierungssignale korrekt positioniert sind, wird der Strang der inserierten Sequenz, der dem nicht-codierenden Strang entspricht, transkribiert, und dieser wirkt als eine Antisense-RNA.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Ribozyme, die die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle spezifisch spalten und somit auch zur Hemmung der Genexpression von Nutzen sind. Nützliche Ribozyme können 5'- und 3'-terminale Sequenzen umfassen, die zu der Ziel-RNA komplementär sind, und diese können vom Fachmann nach Standardverfahren konstruiert werden (siehe beispielsweise PCT-Veröffentlichung WO 93/23572). Zu den erfindungsgemäßen Ribozymen gehören beispielsweise Ribozyme mit den Merkmalen der Gruppe I-Intron-Ribozyme (Cech, Biotechnology 13 (1995), 323) und "hammerhead"-Ribozyme (Edgington, Biotechnology 10 (1992), 256).

In einer Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Ribozyme per se als Arzneimittel verwendet. In einer anderen Ausführungsform werden Gentherapieverfahren zur Expression von Ribozymen in einer Zielzelle ex vivo oder in vivo angewandt. Die Verfahren zur Verabreichung der Ribozyme bzw. zur Expression der Ribozyme in vivo entsprechen den vorstehend in Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen RNA-Molekülen beschriebenen Verfahren.

Die Isolierung und Charakterisierung des menschlichen NINTROX-Gens und insbesondere des Maus homologs des NINTROX-Gens erlaubt die Etablierung eines Tiernodells, das die Bereitstellung von Therapien und Arzneimitteln für die vorstehend diskutierten Krankheiten erlaubt. Durch die Bereitstellung der Sequenz des NINTROX-Gens ist sowohl eine Diagnose (post- oder pränatal) als auch eine Therapie von Erkrankungen möglich, bei denen die Genexpression durch das Fehlen von NINTROX-RNA oder einen Überschuß von NINTROX-RNA gekennzeichnet ist. Die therapeutische oder diagnostische Anwendung ist jedoch nicht nur auf Krankheiten beschränkt, die mit einer Fehlregulation der Expression eines Gens einhergehen, das unter Kontrolle der NINTROX-RNA steht, sondern die entsprechend den vorstehend beschriebenen Möglichkeiten veränderten RNA-Moleküle bieten darüber hinaus die Möglichkeit völlig neuer Therapeutika.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ferner Arzneimittel, die die vorstehend beschriebenen RNA-Moleküle, Vektoren, Antikörper, Antisense-RNAs oder Ribozyme enthalten. Diese Arzneimittel enthalten gegebenenfalls zusätzlich einen pharmazeutisch verträglichen Träger. Geeignete Träger und die Formulierung derartiger Arzneimittel sind dem Fachmann bekannt. Zu geeigneten Trägern zählen beispiels-

weise Phosphat-gepufferte Kochsalzlösungen, Wasser, Emulsionen, beispielsweise Öl/Wasser-Emulsionen, Netzmittel, sterile Lösungen etc. Die Verabreichung der Arzneimittel kann oral oder parenteral erfolgen. Zu den Verfahren für die parenterale Verabreichung gehören die topische, intra-arterielle (z.B. direkt zu einem Tumor), intramuskuläre, subkutane, intramedulläre, intrathekale, intraventrikuläre, intravenöse, intraperitoneale oder intranasale Verabreichung. Die geeignete Dosierung wird von dem behandelnden Arzt bestimmt und hängt von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von dem Alter, dem Geschlecht, dem Gewicht des Patienten, dem Stadium eines Tumors, der Art der Verabreichung etc..

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Prävention oder Behandlung von Erkrankungen verwendet, die mit einer Störung der Kontrolle der Genexpression in Zusammenhang stehen. Besonders bevorzugt wird das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen oder Erkrankungen des ZNS verwendet. Dabei kann das Arzneimittel in der Gentherapie Verwendung finden, wobei die vorstehend beschriebenen Verfahren bzw. Vektoren zur Einschleusung der erfindungsgemäßen Nucleinsäuren Anwendung finden können. Andererseits kann das erfindungsgemäße RNA-Molekül direkt verabreicht werden, um so in Zellen, die keine funktionalen Kopien des RNA-Moleküls mehr besitzen, normale Expression des Gens wiederherzustellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine diagnostische Zusammensetzung, die das erfindungsgemäße RNA-Molekül, die dieses kodierende DNA-Sequenz oder ein Fragment davon, den erfindungsgemäßen Antikörper oder ein Fragment davon, oder die erfindungsgemäße Antisense-RNA oder ein Fragment davon enthält oder Kombinationen davon, gegebenenfalls zusammen mit einem geeigneten Nachweismittel. Mittels dieser diagnostischen Zusammensetzung kann der Nachweis darüber erfolgen, ob die direkt die Genexpression steuernde RNA, beispielsweise NINTROX-RNA vorhanden ist oder im Vergleich zu einer Kontrolle in zu hoher oder niedriger Konzentration oder mit einer abweichenden Länge vorliegt. Dabei wird vorzugsweise der Antikörper oder ein Fragment davon in den vorstehend beschriebenen Assays oder die Antisense-RNA oder ein Fragment davon als Sonde in Hybridisierungsexperimenten verwendet. Vorzugsweise weist dazu die Sonde eine Länge von mindestens 10, besonders bevorzugt mindestens 15 Basen auf. Geeignete, auf Hybridisierung

basierende Nachweisverfahren sind dem Fachmann bekannt. Geeignete Markierungen für die Sonde sind dem Fachmann ebenfalls bekannt und dazu zählen beispielsweise Markierung mit Radioisotopen, Biolumineszenz-, Chemilumineszenz-, Fluoreszenzmarkern, Metallchelaten, Enzymen etc. Bei diesem Verfahren können dem Fachmann bekannte Methoden bezüglich der Präparation von Gesamt-RNA bzw. poly(A)+RNA aus biologischen Proben, der Auftrennung der RNAs auf nach Größe auftrennenden Gelen, beispielsweise denaturierenden Agarosegelen, der Herstellung und Markierung der Sonde und des Nachweises der Hybride, beispielsweise über "Northern-Blot"; angewandt werden. Vorzugsweise erfolgt dabei die Diagnose von Erkrankungen, wie sie vorstehend im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln beschrieben wurden.

Eine Diagnose kann auch auf DNA-Ebene erfolgen. Dabei wird mit den vorstehend beschriebenen Nucleinsäuremolekülen die Intaktheit des Gens, das die an der Regulation der Genexpression direkt beteiligte RNA, beispielsweise NINTROX-RNA, kodiert untersucht (beispielsweise hinsichtlich Vorhandensein, Länge oder Mutationen). Bei diesem Verfahren können dem Fachmann bekannte Methoden bezüglich der Präparation von DNA aus biologischen Proben, des Restriktionsverdaus der DNA, der Auftrennung der Restriktionsfragmente auf nach Größe auftrennenden Gelen, beispielsweise Agarosegelen, der Herstellung und Markierung der Sonde und des Nachweises der Hybridisierung, beispielsweise über "Southern-Blot"; angewandt werden. Der vorstehende Nachweis kann auch über PCR durchgeführt werden. Dabei werden Primer verwendet, die die kodierende Sequenz flankieren. Diagnostisch von Bedeutung sind dabei Amplifikationsprodukte von DNA aus dem fraglichen Gewebe, die sich, beispielsweise hinsichtlich ihrer Länge oder Sequenz, von den Amplifikationsprodukten von DNA aus gesundem Gewebe unterscheiden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein nicht-menschliches Säugetier, dessen NINTROX-Gen verändert ist, z.B. durch Insertion einer heterologen Sequenz, insbesondere einer Selektionsmarkersequenz.

Der Ausdruck "nicht-menschliches Säugetier" umfaßt jegliches Säugetier, dessen NINTROX-Gen verändert sein kann. Beispiele solcher Säugetiere sind Maus, Ratte, Kaninchen, Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Affe, Schwein, Hund und Katze, wobei Maus

Kaninchen, Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Affe, Schwein, Hund und Katze, wobei Maus bevorzugt ist.

Der Ausdruck "NINTROX-Gen, das verändert ist" bedeutet, daß in dem im nicht-menschlichen Säugetier natürlich vorkommenden NINTROX-Gen durch Standardmethoden eine Deletion von ca. 1-2 kb durchgeführt. In diese Deletion kann, falls gewünscht, eine heterologe Sequenz, z.B. ein Konstrukt zur Vermittlung von Antibiotika-Resistenz (z.B. eine "neo-Kassette") eingefügt wird. Diese Methode ist allgemein in Schwartzberg et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 87, S. 3210-3214, 1990 beschrieben, worauf hier Bezug genommen wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Zellen, die aus dem vorstehenden nicht-menschlichen Säugetier erhalten werden. Diese Zellen können in jeglicher Form vorliegen, z.B. in einer Primär- oder Langzeit-Kultur.

Ein erfindungsgemäßes nicht-menschliches Säugetier kann durch übliche Verfahren bereitgestellt werden. Günstig ist ein Verfahren, das folgende Schritte umfaßt:

- (a) Herstellung eines DNA-Fragments, insbesondere eines Vektors, enthaltend ein verändertes NINTROX-Gen, wobei das NINTROX-Gen durch Deletion einer homologen Sequenz und/oder Insertion einer heterologen Sequenz, insbesondere eines selektierbaren Markers, verändert worden ist;
- (b) Präparation embryonaler Stammzellen aus einem nicht-menschlichen Säuger (bevorzugt Maus);
- (c) Transformation der embryonalen Stammzellen von Schritt (b) mit dem DNA-Fragment von Schritt (a), wobei das NINTROX-Gen in den embryonalen Stammzellen durch homologe Rekombination mit dem DNA-Fragment von (a) verändert wird,
- (d) Kultivieren der Zellen von Schritt (c),
- (e) Selektion der kultivierten Zellen von Schritt (d) auf das Fehlen der homologen



Sequenz bzw. Vorhandensein der heterologen Sequenz, insbesondere des selektierbaren Markers,

- (f) Erzeugen chimärer nicht-menschlicher Säuger aus den Zellen von Schritt (e) durch Injektion dieser Zellen in Säuger-Blastocysten (bevorzugt Maus-Blastozysten), Übertragen der Blastozysten in pseudo-schwangere weibliche Säuger (bevorzugt Maus) und Analyse der erhaltenen Nachkommen auf eine Veränderung des NINTROX-Gens.

In Schritt (c) wird der Mechanismus der homologen Rekombination (vgl. R.M. Torres, R. Kühn, Laboratory Protocols for Conditional Gene Targeting, Oxford University Press, 1997) ausgenutzt, um embryonale Stammzellen zu transfizieren. Die homologe Rekombination zwischen den in einem Chromosom vorhandenen DNA-Sequenzen und neuen, hinzugefügten clonierten DNA-Sequenzen ermöglicht das Einfügen eines klonierten Gens in das Genom einer lebenden Zelle anstelle des ursprünglichen Gens. Mit dieser Methode können bei Verwendung embryonaler Keimzellen via Chimären Tiere erhalten werden, die für das gewünschte Gen oder den gewünschten Genteil oder die gewünschte Mutation homozygot sind.

Der Ausdruck "embryonale Stammzellen" betrifft jegliche embryonalen Stammzellen eines nicht-menschlichen Säugetiers, die sich zur Mutierung des NINTROX-Gens eignen. Vorzugsweise sind die embryonalen Stammzellen von der Maus, insbesondere die Zellen E14/1 oder 129/SV.

Der Ausdruck "Vektor" umfaßt jeglichen Vektor, der durch Rekombination mit der DNA von embryonalen Stammzellen eine Veränderung des NINTROX-Gens ermöglicht. Vorzugsweise weist der Vektor einen Marker auf, mit dem auf vorhandene Stammzellen selektioniert werden kann, in denen die gewünschte Rekombination erfolgt ist. Ein solcher Marker ist z.B. die loxP/tkneo-Cassette, die mit Hilfe des Cre/loxP-Systems wieder aus dem Genom entfernt werden kann.

Desweiteren kennt der Fachmann Bedingungen und Materialien, um die Schritte (a)-(f) durchzuführen.

Mit der vorliegenden Erfindung wird ein nicht-menschliches Säugetier bereitgestellt, dessen NINTROX-Gen verändert ist. Diese Veränderung kann ein Ausschalten der Genexpression-regulierenden Funktion sein. Mit einem solchen Säugetier bzw. Zellen daraus kann selektiv die Genexpression-kontrollierende Funktion von NINTROX untersucht werden. Ferner ist es hiermit möglich, Substanzen, Arzneimittel und Therapieansätze zu finden, mit denen selektiv auf die kontrollierende Funktion von NINTROX eingewirkt werden kann. Daher liefert die vorliegende Erfindung eine Basis, um auf die verschiedensten Erkrankungen einzuwirken. Solche Erkrankungen sind z.B. Einschränkungen der ZNS-Funktionen, die bis zu mentalen Retardierungen reichen oder die Induktion von Krebs durch Fehler bei der Kontrolle der Zellproliferation. Ferner sollte es möglich sein, die Rolle des Hippocampus näher zu untersuchen und zu charakterisieren.

Die folgenden Klone wurden am 4. Mai 1998 bei der DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Mascheroder Weg 1b, D-38124 Braunschweig, hinterlegt:

DSM 12153: E.coli JFC-484, Teilsequenz der humanen NINTROX-cDNA

DSM 12154: E.coli JFC-622, Teilsequenz der murinen NINTROX-cDNA

DSM 12155: E.coli JFC-8D3, Sequenz der humanen genomischen NINTROX-DNA

DSM 12156: E.coli JFC-P1-165, Sequenz der murinen genomischen NINTROX-DNA

Die Figuren zeigen:

Figur 1: Humane Sequenz des NINTROX-Gens

Figur 2: Murine Sequenz des NINTROX-Gens

Figur 3: Sequenzvergleich humane (oben) und murine (unten) Sequenz durchgezogener Balken: Sequenzkonservierte Bereiche (b)

Figur 4: Energiediagramm der Sequenzen aus Fig. 3

- Figur 5: Homologievergleich von NINTROX aus verschiedenen Spezies
- Fig. 5a: Teilsequenz aus dem Hamster
  - Fig. 5b: Teilsequenz aus dem Känguruh
  - Fig. 5c: Teilsequenz aus dem Makaken
  - Fig. 5d: Teilsequenz aus dem Orang-Utan
  - Fig. 5e: Teilsequenz aus der Ratte
  - Fig. 5f: Teilsequenz aus dem Schimpanzen

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung:

### **Beispiel 1: Identifizierung und Charakterisierung des NINTROX-Gens**

Zur Identifikation von transkribierten Sequenzen aus der Region Xq2-7.3 bis Xqter wurde zunächst aus verschiedenen Geweben des Schweins (Niere, Herz, Milz, Leber, Gehirn usw.) Gesamt-RNA isoliert und mit Hilfe von Oligo-dT in Erststrang-cDNA überschrieben. Diese komplexen cDNA-Proben, die alle in dem jeweiligen Gewebe transkribierten Gene repräsentieren, wurden dann radioaktiv markiert und mit der Xq27.3-Xqter spezifischen Cosmid-Bibliothek hybridisiert. Die Cosmid-Bibliothek wurde dabei in Form von systematisch auf Nylonmembranen angeordneten Cosmid-Klonen analysiert. Anschließend wurde von den Cosmid-Klonen, die mit den komplexen cDNA-Proben positive Hybridisierungssignale aufwiesen, die Cosmid-DNA isoliert, mit EcoRI verdaut, durch Gelelektrophorese getrennt und auf Nylonmembranen transferiert. Die Restriktionsfragmente, die dann eine positive Hybridisierung mit den komplexen, radioaktiv markierten cDNA-Proben aufwiesen, wurden dann isoliert und radioaktiv markiert und zum Durchsuchen einer fötalen humanen cDNA-Bank verwendet. Hierdurch konnten positive cDNA-Klone isoliert werden, die das Transkript des NINTROX-Gens repräsentierten.

### Patentansprüche

1. RNA-Molekül, das an einen Liganden binden kann und folgende Sequenzbereiche umfaßt:
  - (a) einen die dreidimensionale Struktur des RNA-Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich; und
  - (b) einen Sequenzbereich für die spezifische Bindung des Liganden.
2. RNA-Molekül nach Anspruch 1, wobei der Sequenzbereich (a) die in Figur 3 ohne Balken am Rand dargestellte abgeleitete DNA-Sequenz umfaßt oder eine dazu verwandte Sequenz, die ebenfalls die Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls erlaubt.
3. RNA-Molekül nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Sequenzbereich (b) die in Figur 3 mit Balken am Rand dargestellte abgeleitete DNA-Sequenz umfaßt.
4. RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Ligand ein DNA-Molekül oder ein Protein ist.
5. RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 4, das zusätzlich eine Poly(A)-Sequenz am 3'-Ende enthält.
6. RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Kontrolle der Genexpression.
7. DNA-Sequenz, die ein RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 6 kodiert.
8. Gen, das die in Figur 1 oder 2 dargestellte Sequenz umfaßt.
9. Vektor, der die DNA-Sequenz nach Anspruch 7 oder das Gen nach Anspruch 8 enthaltend.

10. Vektor nach Anspruch 9, wobei der Vektor ein Plasmid ist.
11. Vektor nach Anspruch 10, wobei der Vektor ein viraler Vektor ist.
12. Vektor nach Anspruch 11, der ein RNA-Virus ist.
13. Vektor nach Anspruch 12, der ein Retrovirus ist.
14. Wirtszelle, den Vektor nach einem der Ansprüche 9 bis 13 enthaltend.
15. Wirtszelle nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle eine Säugerzelle ist.
16. Antikörper oder ein Fragment davon, die ein RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 6 spezifisch binden.
17. Antikörper nach Anspruch 16, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.
18. Antisense-RNA, die an ein RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 6 spezifisch bindet.
19. Ribozym, das ein RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 6 spezifisch spaltet.
20. Verwendung des RNA-Moleküls nach einem der Ansprüche 1 bis 6, des Vektors nach einem der Ansprüche 9 bis 13, des Antikörpers oder des Fragments davon nach Anspruch 16 oder 17, der Antisense-RNA nach Anspruch 18 oder des Ribozyms nach Anspruch 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten, die mit einer Störung der Kontrolle der Genexpression in Zusammenhang stehen.
21. Verwendung des RNA-Moleküls nach einem der Ansprüche 1 bis 6, der DNA-Sequenz nach Anspruch 7 oder eines Fragments davon, des Antikörpers oder des Fragments davon nach Anspruch 16 oder 17, oder der Anti-

sense-RNA nach Anspruch 18 oder eines Fragments davon zur Diagnose von Krankheiten, die mit einer Störung der Kontrolle der Genexpression in Zusammenhang stehen.

22. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, wobei es sich bei der Krankheit um eine Tumorerkrankung oder einer Erkrankung des Zentralnervensystems handelt.
23. Nicht-menschliches Säugetier, dessen NINTROX-Gen durch Deletion einer homologen Sequenz und/oder Insertion einer heterologen Sequenz verändert ist.
24. Nicht-menschliches Säugetier nach Anspruch 23, wobei die heterologe Sequenz eine Selektionsmarkersequenz ist.
25. Nicht-menschliches Säugetier nach Anspruch 23 oder 24, wobei die Selektionsmarkersequenz Resistenz gegen Neomycin vermittelt.
26. Verfahren zur Herstellung eines nicht-menschlichen Säugetiers nach einem der Ansprüche 23-25 gekennzeichnet durch die folgenden Schritte:
  - (a) Herstellung eines DNA-Fragments, insbesondere eines Vektors, enthaltend ein verändertes NINTROX-Gen, wobei das NINTROX-Gen durch Deletion einer homologen Sequenz und/oder Insertion einer heterologen Sequenz, insbesondere eines selektierbaren Markers, verändert worden ist;
  - (b) Präparation embryonaler Stammzellen aus einem nicht-menschlichen Säuger (bevorzugt Maus);
  - (c) Transformation der embryonalen Stammzellen von Schritt (b) mit dem DNA-Fragment von Schritt (a), wobei das NINTROX-Gen in den embryonalen Stammzellen durch homologe Rekombination mit dem DNA-Fragment von (a) verändert wird,

- (d) Kultivieren der Zellen von Schritt (c),
- (e) Selektion der kultivierten Zellen von Schritt (d) auf das Fehlen der homologen Sequenz und/oder Vorhandensein der heterologen Sequenz, insbesondere des selektierbaren Markers,
- (f) Erzeugen chimärer nicht-menschlicher Säuger aus den Zellen von Schritt (e) durch Injektion dieser Zellen in Säuger-Blastocysten (bevorzugt Maus-Blastozyten), Übertragen der Blastozysten in pseudoschwangere weibliche Säuger (bevorzugt Maus) und Analyse der erhaltenen Nachkommen auf eine Veränderung des NINTROX-Gens.

## Zusammenfassung

Beschrieben werden modular aufgebaute RNA-Moleküle, die an einen Liganden binden können und durch zwei Sequenzbereiche gekennzeichnet sind, einen ersten Sequenzbereich, der zur Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls beiträgt, und einen zweiten Sequenzbereich, der für die spezifische Bindung des Liganden verantwortlich ist. Diese RNA-Moleküle, beispielsweise die NINTROX-RNA, können zur direkten Beeinflussung der Genexpression verwendet werden. Beschrieben werden ferner die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle enthaltende Vektoren sowie Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen, die die vorstehenden RNA-Moleküle bzw. Vektoren enthalten, ein diese RNA-Moleküle spezifisch erkennender Antikörper bzw. spezifisch an diese RNA-Moleküle bindende Antisense-RNA oder diese RNA-Moleküle spaltende Ribozyme. Außerdem betrifft die Erfindung nicht-menschliche Säuger, deren NINTROX-Gen durch Insertion einer heterologen Sequenz verändert ist und daraus erhaltene Zellen.



09/720215

Humane Sequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens (einschließlich des putativen Promotors)

```
1  CTTAGAGTTT CGTGGCTTCA GGGTGGGAGT AGTTGGAGCA TTGGGGATGT
51  TTTTCTTACC GACAAGCACA GTCAGGTTGA AGACCTAACC AGGGCCAGAA
101 GTAGCTTTGC ACTTTTCTAA ACTAGGCTCC TTCAACAAGG CTTGCTGCAG
151 ATACTACTGA CCAGACAAGC TGTTGACCAG GCACCTCCCC TCCCCGCCAA
201 ACCTTTCCCC CATGTGGTCG TTAGAGACAG AGCGACAGAG CAGTTGAGAG
251 GACACTCCCC TTTTCGGTGC CATCAGTGCC CCGTCTACAG CTCCCCCAGC
301 TCCCCCCCACC TCCCCCACTC CCAACCACGT TGGGACAGGG AGGTGTGAGG
351 CAGGAGAGAC AGTTGGATTTC TTTAGAGAG AGTGATATGA CCAGTGGCTA
401 TGGCCTGTGC GATCCCAACC GTGGTGGCTC AAGTCTGGCC CCACACCAGC
451 CCCAATCCAA AACTGGCAAG GACGCTTCAC AGGACAGGAA AGTGGCACCT
501 GTCTGCTCCA GCTCTGGCAT GGCTAGGAGG GGGGAGTCCC TTGAACTACT
551 GGGGTGTAGAC TGGCCTGAAC CACAGGAGAG GATGGCCACG GGTGAGGTGG
601 CATGGTCCAT TCTCAAGGGA CGTCTCCAA CGGGTGGCGC TAGAGGCCAT
651 GGAGGCAGTA GGACAAGGTG CAGGCAGGCT GGCTGGGGT CAGGCCGGGC
701 AGAGCACAGC GGGGTGAGAG GGATTCCTAA TCACTCAGAG CAGTCTGTGA
751 CTTAGTGGAC AGGGGAGGGG GCAAGGGGG AGGAGAAGAA AATGTTCTTC
801 CAGTTACTTT CCAATTCTCC TTTAGGGACA GCTTAGAATT ATTTGCACTA
851 TTGAGTCTTC ATGTTCCAC TTTCAAAACA ACAGATGCTC TGAGAGCAAA
901 CTGGCTTGAA TTGGTGACAT TTAGTCCCTC AAGCCACCAG ATGTGACAGT
951 GTTGAGAACT ACCTGGATTT GTATATATAC CTGCGCTTGT TTTAAAGTGG
1001 GCTCAGCACA TAGGGTTCCC ACGAAGCTCC GAAACTCTAA GTGTTTGCTG
1051 CAATTTTATA AGGACTTCCT GATTGGTTTC TCTTCTCCCC TTCCATTTCT
1101 GCCTTTTGTT CATTTTCATC TTTCACTTCT TTCCCTTCCT CCGTCTCTCT
1151 CCTTCCTAGT TCATCCCTTC TCTTCCAGGC AGCCGCGGTG CCCAACCACA
1201 CTTGTGCGCT CCAGTCCCCA GAACTCTGCC TGCCCTTTGT CCTCCTGCTG
1251 CCAGTACCAG CCCCACCCTG TTTTGAGCCC TGAGGAGGCC TTGGGCTCTG
1301 CTGAGTCCAA CCTGGCCTGT CTGTGAAGAG CAAGAGAGCA GCAAGGTCTT
1351 GCTCTCCTAG GTAGCCCCCT CTTCCCTGGT AAGAAAAGC AAAAGGCATT
1401 TCCCACCCTG AACAACGAGC CTTTTCACCC TTCTACTCTA GAGAAGTGGA
1451 CTGGAGGAGC TGGGCCCGAT TTGGTAGTTG AGGAAAGCAC AGAGGCCTCC
1501 TGTGGCCTGC CAGTCATCGA GTGGCCCAAC AGGGGCTCCA TGCCAGCCGA
1551 CCTTGACCTC ACTCAGAAGT CCAGAGTCTA GCGTAGTGCA GCAGGGCAGT
1601 AGCGGTACCA ATGCAGAACT CCCAAGACCC GAGCTGGGAC CAGTACCTGG
1651 GTCCCCAGCC CTTCTCTGTC TCCCCCTTTT CCCTCGGAGT TCTTCTTGAA
```

Fig. 1

1701 TGGCAATGTT TTGCTTTTGC TCGATGCAGA CAGGGGGCCA GAACACCACA  
 1751 CATTTCACTG TCTGTCTGGT CCATAGCTGT GGTGTAGGGG CTTAGAGGCA  
 1801 TGGGCTTGCT GTGGGTTTTT AATTGATCAG TTTTCATGTG GGATCCCATC  
 1851 TTTTAAACCT CTGTTACAGG AGTCCTTATC TAGCTGCATA TCTTCATCAT  
 1901 ATTGGTATAT CCTTTTCTGT GTTTACAGAG ATGTCTCTTA TATCTAAATC  
 1951 TGTCCAACTG AGAAGTACCT TATCAAAGTA GCAAATGAGA CAGCAGTCTT  
 2001 ATGCTTCCAG AAACACCCAC AGGCATGTCC CATGTGAGCT GCTGCCATGA  
 2051 ACTGTCAAGT GTGTGTTGTC TTGTGTATTT CAGTTATTGT CCCTGGCTTC  
 2101 CTTACTATGG TGTAATCATG AAGGAGTGAA ACATCATAGA AACTGTCTAG  
 2151 CACTTCCTTG CCAGTCTTTA GTGATCAGGA ACCATAGTTG ACAGTTCCAA  
 2201 TCAGTAGCTT AAGAAAAAC CGTGTGTTGTC TCTTCTGGAA TGGTTAGAAG  
 2251 TGAGGGAGTT TGCCCCGTTT TGTGTTGAGA GTCTCATAGT TGGACTTTCT  
 2301 AGCATATATG TGTCCATTTT CTTATGCTGT AAAAGCAAGT CCTGCAACCA  
 2351 AACTCCCATC AGCCCATTC CTGATCCCTG ATCCCTTCCA CCTGCTCTGC  
 2401 TGATGACCCC CCCAGCTTCA CTTCTGACTC TTCCCCAGGA AGGGAAGGGG  
 2451 GGTGAGAGA GAGGGTGAGT CCTCCAGAAC TCTTCCTCCA AGGACAGAAG  
 2501 GCTCCTGCCC CCATAGTGGC CTGGAATCC TGGCACTACC AAAGGACACT  
 2551 TATCCACGAG AGCGCAGCAT CCGACCAGGT TGTCAGTGAG AAGATGTTTA  
 2601 TTTTGGTCAG TTGGGTTTTT ATGTATTATA CTTAGTCAA TGTAAATGTGG  
 2651 CTTCTGGAAT CATGTGTCAG AGCTGCTTCC CCGTCACCTG GGCGTCATCT  
 2701 GGTCTGGTA AGAGGAGTGC GTGGCCCACC AGGCCCCCCT GTCACCCATG  
 2751 ACAGTTCAAT CAGGGCCGAT GGGGCAGTCG TGGTTGGGAA CACAGCATTT  
 2801 CAAGCGTCAC TTTATTTTAT TCGGGCCCCA CCTGCAGCTC CCTCAAAGAG  
 2851 GCAGTTGCC AGCCTCTTTC CCTTCCAGTT TATTCCAGAG CTGCCAGTGG  
 2901 GGCCTGAGGC TCCTTAGGGT TTTCTCTCTA TTTCCCCCTT TCTTCTCAT  
 2951 TCCCTCGTCT TTCCCAAGG CATCACGAGT CAGTCGCTT TCAGCAGGCA  
 3001 GCCTTGGCGG TTTATCGCCC TGGCAGGCAG GGGCCCTGCA GCTCTCATGC  
 3051 TGCCCCCTGCC TTGGGGTCAG GTTGACAGGA GGTGGAGGG AAAGCCTTAA  
 3101 GCTGCAGGAT TCTCACCAGC TGTGTCCGGC CCAGTTTTGG GGTCTGACCT  
 3151 CAATTTCAAT TTTGTCTGTA CTTGAACATT ATGAAGATGG GGGCCTCTTT  
 3201 CAGTGAATTT GTGAACAGCA GAATTGACCG ACAGCTTTCC AGTACCCATG  
 3251 GGGCTAGGTC ATTAAGGCCA CATCCACAGT CTCCCCACC CTTGTTCCAG  
 3301 TTGTTAGTTA CTACCTCCTC TCCTGACAAAT ACTGTATGTC GTCGAGCTCC  
 3351 CCCCAGGTCT ACCCCTCCCG GCCCTGCCTG CTGGTGGGCT TGTATAGCC  
 3401 AGTGGGATTG CCGGTCTTGA CAGCTCAGTG AGCTGGAGAT ACTTGGTCAC

Fig. 1 (Forts. 1)

3451 AGCCAGGCGC TAGCACAGCT CCCTTCTGTT GATGCTGTAT TCCCATATCA  
 3501 AAAGGCACAG GGGACACCCA GAAACGCCAC ATCCCCCAAT CCATCAGTGC  
 3551 CAAACTAGCC AACGGCCCCA GCTTCTCAGC TCGCTGGATG GCGGAAGCTG  
 3601 CTACTCGTGA GCGCCAGTGC GGGTGCAGAC AATCTTCTGT TGGGTGGCAT  
 3651 CATTCAGGC CCGAAGCATG AACAGTGCAC CTGGGACAGG GAGCAGCCCC  
 3701 AAATTGTCAC CTGCTTCTCT GCCCAGCTTT TCATTGCTGT GACAGTGTATG  
 3751 GCGAAAGAGG GTAATAACCA GACACAAACT GCCAAGTTGG GTGGAGAAAG  
 3801 GAGTTTCTTT AGCTGACAGA ATCTCTGAAT TTTAATTCAC TTAGTAAGCG  
 3851 GCTCAAGCCC AGGAGGGAGC AGAGGGATAC GAGCGGAGTC CCCTGCGCGG  
 3901 GACCATCTGG AATTGGTTTA GCCCAAGTGG AGCCTGACAG CCAGAACTCT  
 3951 GTGTCCCCCG TCTAACCACA GCTCCTTTTC CAGAGCATTC CAGTCAGGCT  
 4001 CTCTGGGCTG ACTGGGCCAG GGGAGGTTAC AGGTACCAGT TCTTTAAGAA  
 4051 GATCTTTGGG CATATACATT TTTAGCCTGT GTCATTGCCC CAAATGGATT  
 4101 CCTGTTTCAA GTTCACACCT GCAGATTCTA GGACCTGTGT CCTAGACTTC  
 4151 AGGGAGTCAG CTGTTTCTAG AGTTCCTACC ATGGAGTGGG TCTGGAGGAC  
 4201 CTGCCCCGGT GGGGGGSCAGA GCCCTGCTCC CTCGGGGTCT TCCTACTCTT  
 4251 CTCTCTGCTC TGACGGGATT TGGTGATTCT CTCCATTTTG GTGTCTTTCT  
 4301 CTTTTAGATA TTGTATCAAT CTTTAGAAAA GGCATAGTCT ACTTGTATTA  
 4351 AATCGTTAGG ATACTGCCTC CCCCAGGGTC TAAAAATTACA TATTAGAGGG  
 4401 GAAAAGCTGA ACACTGAAGT CAGTTCTCAA CAATTTAGAA GGAAAACCTA  
 4451 GAAAACATTT GGCAGAAAAT TACATTTTGA TGTTTTGTGA TGAATACAAG  
 4501 CAAGCTTTTA CAACAGTGCT GATCTAAAAA TACTTAGCAC TTGGCCTGAG  
 4551 ATGCCTGGTG AGCATTACAG GCAAGGGGAA TCTGGAGGTA GCCGACCTGA  
 4601 GGACATGGCT TCTGAACCTG TCTTTTGGGA GTGGTATGGA AGGTGGAGCG  
 4651 TTCACCAGTG ACCTGGAAGG CCCAGCACCA CCCTCCTTCC CACTCTTCTC  
 4701 ATCTTGACAG AGCCTGCCCC AGCGCTGACG TGTGAGGAAA ACACCCAGGG  
 4751 AACTAGGAAG GCACTTCTGC CTGAGGGGCA GCCTGCCTTG CCCACTCCTG  
 4801 CTCTGCTCGC CTCGGATCAG CTGAGCCTTC TGAGCTGGCC TCTCACTGCC  
 4851 TCCCCAAGGC CCCCTGCCTG CCCTGTCAGG AGGCAGAAGG AAGCAGGTGT  
 4901 GAGGGCAGTG CAAGGAGGGA GCACAACCCC CAGCTCCCGC TCCGGGCTCC  
 4951 GACTTGTGCA CAGGCAGAGC CCAGACCCTG GAGGAAATCC TACCTTTGAA  
 5001 TTCAAGAACA TTTGGGGAAT TTGGAATCT CTTTGCCCCC AAACCCCCAT  
 5051 TCTGTCTTAC CTTTAATCAG GTCCTGCTCA GCAGTGAGAG CAGATGAGGT  
 5101 GAAAAGGCCA AGAGGTTTGG CTCCTGCCCC CTGATAGCCC CTCTCCCCGC  
 5151 ACTGTTTGTG TGTCAGTGG CAAAGCTGTT CTTCTGGTG ACCCTGATTA  
 5201 TATCCAGTAA CACATAGACT GTGCGCATAG GCCTGCTTTG TCTCCTCTAT

5251 CCTGGGCTTT TGTTTTGCTT TTTAGTTTTG CTTTGTAGTTT TTCTGTCCCT  
 5301 TTTATTTAAC GCACCGACTA GACACACAAA GCAGTTGAAT TTTTATATAT  
 5351 ATATCTGTAT ATTGCACAAT TATAAACTCA TTTTGCTTGT GGCTCCACAC  
 5401 ACACAAAAAA AGACCTGTTA AAATTATACC TGTGCTTAA TTACAATATT  
 5451 TCTGATAACC ATAGCATAGG ACAAGGGAAA ATAAAAAAG AAAAAAAGA  
 5501 AAAAAAAGC ACAAATCTGT CTGCTGGTCA CTTCTTCTGT CCAAGCAGAT  
 5551 TCGTGGTCTT TTCCTCGCTT CTTTCAAGGG CTTTCTGTG CCAGGTGAAG  
 5601 GAGGCTCCAG GCAGCACCCA GGTTTTGAC TCTTGTCTT CCCGTGCTTG  
 5651 TGAAAGAGGT CCCAAGGTTT TGGGTGCAGG AGCGCTCCCT TGACCTGCTG  
 5701 AAGTCCGGAA CGTAGTCGGC ACAGCCTGGT CGCCTTCCAC CTCTGGGAGC  
 5751 TGGAGTCCAC TGGGGTGGCC TGACTCCCCC AGTCCCCCTC CCGTGACCTG  
 5801 GTCAGGGTGA GCCCATGTGG AGTCAGCCTC GCAGGCCTCC CTGCCAGTAG  
 5851 GGTCCGAGTG TGTTCATCC TTCCCACTCT GTCGAGCCTG GGGGCTGGAG  
 5901 CGGAGACGGG AGGCCTGGCC TGTCTCGGAA CCTGTGAGCT GCACCAGGTA  
 5951 GAACGCCAGG GACCCAGAA TCATGTGCGT CAGTCCAGG GGTCCCCCTC  
 6001 AGGAGTAGTG AAGACTCCAG AAATGTCCCT TTCTTCTCCC CATCTTACG  
 6051 AGTAATTGCA TTTGCTTTTG TAATCTTAA TGAGCAATAT CTGCTAGAGA  
 6101 GTTTAGCTGT AACAGTTCTT TTTGATCATC TTTTTTTAAT AATTAGAAAC  
 6151 ACCAAAAAA TCCAGAACT TGTCTTCCA AAGCAGAGAG CATTATAATC  
 6201 ACCAGGGCCA AAAGCTTCCC TCCCTGCTGT CATTGCTTCT TCTGAGGCTT  
 6251 GAATCCAAA GAAAAACAGC CATAGGCCCT TTCAGTGGCC GGGCTACCCG  
 6301 TGAGCCCTTC GGAGGACCAG GGCTGGGGCA GCCTCTGGGC CCACATCCGG  
 6351 GGCCAGCTCC GGCGTGTGTT CAGTGTAGC AGTGGGTCAT GATGCTCTTT  
 6401 CCCACCCAGC CTGGGATAGG GGCAGAGGAG GCGAGGAGGC CGTTGCCGCT  
 6451 GATGTTTGGC CGTGAACAGG TGGGTGTCTG CGTGCCTCCA CGTGCGTGT  
 6501 TTCTGACTGA CATGAAATCG ACGCCCGAGT TAGCCTCACC CGGTGACCTC  
 6551 TAGCCCTGCC CGGATGGAGC GGGGCCACCG CGGTTCAGTG TTTCTGGGGA  
 6601 GCTGGACAGT GGAGTGCAAA AGGCTTGCAG AACTTGAGC CTGCTCCTTC  
 6651 CCTTGCTACC ACGGCCTCCT TTCCGTTTGA TTTGTCACTG CTTCAATCAA  
 6701 TAACAGCCGC TCCAGAGTCA GTAGTCAATG AATATATGAC CAAATATCAC  
 6751 CAGGACTGTT ACTCAATGTG TGCCGAGCCC TTGCCCATGC TGGGCTCCCC  
 6801 TGTATCTGGA CACTGTAACG TGTGCTGTGT TTGCTCCCTT TCCCCTTCCT  
 6851 TCTTTGCCCT TTAATTGTCT TTCTGGGGTT TTTCTGTTTG GGTTTGGTTT  
 6901 GGTTTTATT TCTCCTTTTG GTTCCAAAC ATGAGGTTCT CTCTACTGGT  
 6951 CCTCTAACT GTGGTGTGA GGCTTATATT TGTGTAATTT TTGCTGGCTG

Fig. 1 (Forts. 3)

7001 AAAGGAATTT TGCTAAGTAA ATCTCTTCTG TGTTTGAAGT GAAGTCTGTA  
 7051 TTGTAACTAT GTTTAAAGTA ATTGTTCCAG AGACAAATAT TTCTAGACAC  
 7101 TTTTCTTTTA CAAACAAAAG CATTCGGAGG GAGGGGGATG GTGACTGAGA  
 7151 TGAGAGGGGA GAGCTGAACA GATGACCCCT GCCCAGATCA GCCAGAAGCC  
 7201 ACCCAAAGCA GTGGAGCCCA GGAGTCCCAC TCCAAGCCAG CAAGCCGAAT  
 7251 AGCTGATGTG TTGCCACTTT CCAAGTCACT GCAAAACCAG GTTTTGTTCC  
 7301 GCCCAGTGGA TTCTTGTTTT GCTTCCCTC CCCCCGAGAT TATTACCACC  
 7351 ATCCCGTGCT TTTAAGGAAA GGCAAGATTG ATGTTTCCTT GAGGGGAGCC  
 7401 AGGAGGGGAT GTGTGTGTGC AGAGCTGAAG AGCTGGGGAG AATGGGGCTG  
 7451 GGGCCACCCA AGCAGGAGGC TGGGACGCTC TGCTGTGGGC ACAGGTCAGG  
 7501 CTAATGTTGG CAGATGCAGC TCTTCCTGGA CAGGCCAGGT GGTGGGCATT  
 7551 CTCTCTCCAA GGTGTGCCCC GTGGGCATTA CTGTTTAAAG CACTTCCGTC  
 7601 ACATCCCACC CCATCCTCCA GGGCTCAACA CTGTGACATC TCTATTCCCC  
 7651 ACCCTCCCCCT TCCCAGGGCA ATAAATGAC CATGGAGGGG GCTTGCACTC  
 7701 TCTTGCGTGT CACCCGATCG CCAGCAAAAC TTAGATGTGA GAAAACCCCT  
 7751 TCCCATTCCA TGGCGAAAC ATCTCCTTAG AAAAGCCATT ACCCTCATTA  
 7801 GGCATGGTTT TGGGCTCCCA AAACACCTGA CAGCCCTCC CTCCTCTGAG  
 7851 AGGCGGAGAG TGCTGACTGT AGTGACCATT GCATGCCGGG TGCAGCATCT  
 7901 GGAAGAGCTA GGCAGGGTGT CTGCCCCCTC CTGAGTTGAA GTCATGCTCC  
 7951 CCTGTGCCAG CCCAGAGGCC GAGAGCTATG GACAGCATTG CCAGTAACAC  
 8001 AGGCCACCCCT GTGCAGTAGG GAGCTGGCTC CAGCCTGGAA ACCTGTCTGA  
 8051 GGTGAGGAGA GGTGCACTTG GGGCACAGGG AGAGGCCGGG ACACACTTAG  
 8101 CTGGAGATGT CTCTAAAAGC CCTGTATCGT ATTCACCTTC AGTTTTTGTG  
 8151 TTTTGGGACA ATTACTTTAG AAAATAAGTA GGTGGTTTTA AAAACAAAAA  
 8201 TTATTGATTG CTTTTTTGTA GTGTTGAGAA AAAAGGTTCT TTGTGTATAG  
 8251 CCATATGACT GAAAGCACTG ATATATTTAA AAACAAAGG CAATTTATTA  
 8301 AGGAAATTTG TACCATTTCA GTAAACCTGT CTGAATGTAC CTGTATACGT  
 8351 TTCAAAAACA CCCCCCCCCC ACTGAATCCC TGTAACCTAT TTATTATATA  
 8401 AAGAGTTTGC CTTATAAATT TA

Fig. 1 (Forts. 4)

Murine Sequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens (einschließlich putativen Promotors)

```

1  CTTAGAGTTT CGTGGCTTCG GGGTGGGAGT AGTTGGAGCA TTGGGATGTT
51  TTTCTTACCG ACAAGCACAG TCAGGTTGAA GACCTAACCA GGGCCAGAAG
101 TAGCTTTGCA CTTTTCTAAA CTAGGCTCCT TCAACAAGGC TTGCTGCAGA
151 TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACTCCCCCC AACAATATCC
201 TCCCTCTTCC CCCCCCCCAC CCCC GCCCCG TGTGCTCGTT AGGGCAATTG
251 AAAGGACACT CCCATTTTTG GTGCCATTGA TGCCCTGTCC ATAATAGCTT
301 CCCTGACTTT TACACCACCC CCACTCCCAA TCTGAAGGAC TGGGAGGTGT
351 GATGCAGGAG AAACATGCGG ACTCTTGGGA GAAGACTATG GAGTTGGCCA
401 GTGATTAAGG CCCACTAATT CCAACTGTGG TAGCACAGAT CTGGCTCCAC
451 ATCAACCCAA TCCAAACTG ACAAGGATAT TTTGCAAAA AAGAAAGTGG
501 CACCTGTCTG ATCCAGCTCT GACATGGCTA GAGGTGAGTC CTAAACTGAT
551 GGCTTATAAA CTAGCCTGAG CCACAGAGA GTATGGCCCA GAGTGAAGTG
601 TCATCATCTG TTCACAAGGC ATGCTCCCTT AGAAGATAAT GCTAAAGAGG
651 TGCCATGGAG GCAGCAGGAC AAGTACAGG CAGGCTAGGT GGAGTCAAGC
701 CAGGCCTAGT GCCACAGAAC AAGAGAGCAG TCTGACTAGT AATTAAGAGG
751 GAAGAAAGGA AATATTTCTT CCAATTACTT TCCAGTTCTC CTTTAGGGAC
801 AGCTTAGAAT TATTTGCACT ATTGAGTCTT CATGTTCCCA CTTCAAAACA
851 AACAGATGCT CTGAAAGCAA ACTGGCTTGA AATGGTGACA CTGTCCCACA
901 AGCCACCAGA CATGGCAGTG TTCAGAACTA CCTGTATCTG TATATACCTG
951 CGCTTGTTTT AAAGTGGGCT CAGCACATAG GATTCCCAAG AAGCTCCGAA
1001 ACTCTAAGTG TTTGCTGCAA TTTTATAAGG ACTTCCTGAT TGCTTTCTCT
1051 CTCGTCCTTC CATTTCTTCC TTCCTTCCAT TTCATGCTTT CATTTCTTCC
1101 CCTAGCTTCT AGTTGTTTCT TCTGTTCAG GCAGCTGCAG TGCTGAACCA
1151 CATGGTTACC TAACAGCAGT CAGCTGCAGC CCTAGGATTC TTCCTGCCCT
1201 TTAACCTCCC ATTGCCAGTG CCAGGTATCA TATTTAACCT TGAGCAAGAG
1251 CTGGGCTCTT TTGAGCCCTC CCTAACCTCT GTGAAGAAGA ACAAGAAGGT
1301 AGGAAGCTCT TGCTCTTGCT AAGAAAAATG TCAAAAGGCT TTCAGACCTT
1351 AAACAATGAG CCTTTTCACC TTTTACTCTA GAAAAGTGGA CTAGAAAATC
1401 TGGGTCACAT TGGGTAGCTG AAGGAGATAC AGAGCCCCCT ATGGCCTGCC
1451 AGAGTCGTTG CATGGCCCAA CAGGGGCTCC ATGCCCCACTA CCCTTGACCC
1501 TACTCAGAAA TCTAATGTCA TACTTAGTGT GGGCAGGGGA CCTGTCAGGA
1551 CAGATGCAGA CCTAAGCAGG GAGTGACACC AGGGCCCTTG GCCCTTCTTC
1601 TGACAAACAT ACACATCCCA AGTCTTTTTC TAGTGGAATT CTTAACCTCT
1651 TGCTCACTGG GGACTGGGAA GCATCAGCAC ATCCCATATT TCAAACCTCTG

```

1701 CTCCATAAGT ACAGTGGTGA ATTTTATAGA CTTGACTTTG CTGTGGGGTT  
 1751 TTAATTGGTC AGTTTAAATT TGGGATCCCA AAGTTTTAAC CTCCATTGAG  
 1801 GAAGTCCTTA TCTAGCTGCA TATCTTCATC ATATTGGTAT ATCCTTTTCT  
 1851 GTGTTTACAG AGATGTCTCA TATCTATCGA AATCTGTCTG AGAAGTACCT  
 1901 TATCAAAGTA GCAAATGAGA CAGCAGTCTT ATGCTTCCAG AAACACCCAC  
 1951 AGGCACGTCC CATGTGAGCT GCTGCCATGA ACTGTGAGT GTGTATTGTC  
 2001 TTGTGTATTT TCGTTAACGT TCCCCAGCTT CCTTCCTGCG GTGTAATCAT  
 2051 GGAAGAGTGA AACATCATAG AAATCGTCTA GCACTTCCTG GCCAGTCCTT  
 2101 AGTGATCAGG AACCCTAGTT GACAGTTCCA ATTGATAGCT TAAGATAAAA  
 2151 CCATGTTTGT CTCTTATGGA ATGGTTAGAA CTAAGTGAGA GATCTTGCCC  
 2201 CATCTGTTT GCCGAATCAT AGTTGGACTT TTAGTGTATT TGTATCCATT  
 2251 TCCTTGCTGCT ATAAAAGCAA ACCCTGCAAC CAGCTTTCTG TCAGGCAGTC  
 2301 CTTTTGCGTG CTCTGCTTTT GATCCTCTTA GTCTTGCTTC TGGTTCTCTC  
 2351 CTGGAGAGGG AGGAGGGGTC AGAAGAGGAA TTCTGGAGGA TCCAGGATAT  
 2401 GTCCTTCTGA ACTCCTGCTT CTTCCAGTGA CAAAAGGCCC CTACTGCCCC  
 2451 ACCCCAACCT GCCCCATGCA CTCCTCTAGG ACACCTTTCC ATACTTTTCA  
 2501 CAACACCTAG CCAGGTTGAC ACCAAGTTGT TTATTGTGGT CTGCTTGGAA  
 2551 TTTTACCTGT TAGGCTTACT TAGTCCAATC AAATGGACTC CAAAGTTGGGT  
 2601 ATCCCTCATC TTTGGAAGAC AACCTAGGCT GATTAGATAT TTACTTTTGG  
 2651 GATTGCAGCA CTTTGGGTGC CTTTTTCTT TTACTTGGGT TTTATCTGCA  
 2701 GCTCCCTCAC CACCACCACC ACCCCCCACT TACCTGTATG TAGAACTGAT  
 2751 TTCAAAACTG CAGGTGGTGG TAACTGCAGC TTCTTAGGGT TTTCTTCACT  
 2801 TCTTGCTTCT TTCCCCATTC CCTCATCCAC AAATAAGGGC ATCACAAGTC  
 2851 AGTCTCCTTT AAGCAGGCAG CTTTGGTGGG GTTTTTCCCC TGGAAAGCCAG  
 2901 GGACCCTGTC AGGCTGCCTC TGCCTTGTGG TCAGGTTGAC AGGAGGTTGG  
 2951 AGGGAAAAGC CTTAAGTCAT GGGATTCTCA CCAGCTGTGT CTGGCTCAGA  
 3001 CCTGGAATGT GACCTTTATT TTGTTGTATT TGAACATTGT AAAGTGTGGG  
 3051 TGGTACCTTA AACTGAATAT GTGAAGAATC CAGAACTGA CCAACAGCTT  
 3101 TCAGATACCT GGGGCTAGGT CACTAAGGTC ACATCCAGTC TTCCCTACCC  
 3151 TGTTCAGTT GTTAGCTACT ACCTCTCCCA GATAGATTGC TGTATATCCT  
 3201 CCAACTATGA TCATCCTGGC CCAAGCTTGC CTGTTCTTGA GTCTGTCTTA  
 3251 ACCAGTGGA CTGCTGCCCT TGGTGTGCAG TGAGTTGAGG ACTCTTGGTC  
 3301 ACAGCCAGGC TCTAGTAGTA CAGCTCCTTT CTGCTGGTGC TGTATTTCCA  
 3351 TATCAAAAGG CACAGGGGAG ATCTAGAAAT GCCATCTCCC CCAGTCCATC  
 3401 AGTGCCAAAC AAGCCCATGA TCCCAGCATG GGTACAGACA ACTCTGTTCA

Fig. 2 (Forts. 1)

3451 GTGCTATCAC AACAGACTAG AGGCCATGAA CATTGGACGT GGGAACCAGA  
 3501 GCAACCCGAA TTGCTGCTGC TTTATTCAGC TTTCCGTTGC TCTGACAATG  
 3551 ATAAACAAG GCAGTAACTT AAAACAGACT GCCAGGTTTG GCAGAGAAAG  
 3601 GAAATTCCTT AGCTGACAGC ACCTCTGGAT TTAAATAGG TTGTAATAAG  
 3651 TGGCTCAAAC CCATCCAGGA AAAAGCAAAA GGGTTAGAAC TGACCAGATG  
 3701 AGACCAGCCT GATTTTCATGC AGCCCAATG GAGTCCAGCT GTCTGAACTC  
 3751 TGCAGCACTT CTCTACTACA GTCTCCTAGA GCATTCCAGC CAGGCTCTTC  
 3801 AGGCTGAGGA GACATCACAG GTGCCAGTTC TTCAAGAAGA CTTTTGTGCA  
 3851 TCAGTTCATA GCCTATATCT TTGCCCAAGA TTGTAGATTC AGGTTAACAC  
 3901 TACAGATTCT AGGGCAGATG ACTGAGACTC AGAAAAAAG CCCCTGTGGA  
 3951 CTGTGGTATA GCGAAGTACA AAAACTGAAG GGGGCTAGGG CAGATGCCGC  
 4001 ATGCCCTCATG CCAGAGCCAA GCCCTCTGCT CCATCCACAT CCTTTTCTGG  
 4051 CTCCTTCTTC CTGCTCTCTG CTTCACTGAA CCAGCCCCAC TCTGAAGAGA  
 4101 TTTGTTGATT CTCTCCATTT TTATGTCCTT CTCTTTTAGG TACTATATAG  
 4151 AAAAGGCTTA GTCTAATTGT TATAAATTGC TAGAATACTG CCTCCCCCAG  
 4201 GGTCTAAAAA TATATGCTAA AGGGGAAAC TTGAACACTG AAACCACTTC  
 4251 TGAACAATTT AGAAGGAAA CCTTGAAAC ATTTAACAAA AATTATATT  
 4301 TTAATGTTTA TGAATAAGAG GAGGCTTTTG AAAAAATGTT GATCTATAAA  
 4351 TACTTACTTT AGGCCTGAGG TGTCTAATGA GTGAACAGC CAATGGGAAC  
 4401 TCAAGGCTGA AGCCTCCTGC ATCAGAGGAG GTAGAACCAG GAGCCTCTTG  
 4451 AGATTTGAGG TGTTTTAGCA TTGGAAAGCC ACTCTTTGGG TAGCTGGCCC  
 4501 CAGAAACTAC TTCTGACCTT GTCATTTGGA ATGGAGGTTA GTGGTCTGCC  
 4551 AGATGCCAAA GCTGCAAGAG ACCAGCTCTT GGTATATCAA TTTGAACACT  
 4601 CAGTAACCTA GAAGGCCCAG CACAAAGTGT CTGCTCTCTT CTTAACAGAG  
 4651 CCTGCCCCAG CACTACTGCA CAAATTAGGG AGGGTCTACT TCCTACAGAG  
 4701 CATCCCTCCC TGGGCCCCCT CCCATCCTTT GTACTCTACC TACCTGACCT  
 4751 TCAGGATCTT GGCACATACG AAATGGCTGT GTAGCAAGCA CTTTGGCATG  
 4801 CCCTCCTAAA CTTACCCCAG AGCCTCTCCC TGCCTCCTTA AGCCAGTCTG  
 4851 CCTGTCTTCT GGGGAGGTGT TAGAGCCCAT AGAATGGAGA GGAGAAAGAA  
 4901 AAGAGGAAGA GGCAGGCAGG TAGTAAAAG GCTCTGGGAG GAAAGACAGC  
 4951 CTCCTAGGCT TTGCACAAGC AGGACTCAGC CCCTTGTGGG AACTAAGTGC  
 5001 CATCTTGGAG TTAAAGAACA TTTGGACAAG TTGCAAATGA CCTTTGCTCC  
 5051 TTGCTCCTCT CACCTTTTAT GGGGCCCTGC TTAGCACTGA AAGCAAATGC  
 5101 GCTGAAAAGG CAAAGAGGTT TGGCTCCTGC CCACTGATAG TCCTTTCCCT  
 5151 GCAGTGTTTG TGTGTCAAGT GGCAAAGCTG TTCTTCCTGG TGACTCTGAT  
 5201 TAGATCCAGT AACTTAAGAG ATTTGTATGC ATAGGTCTGC TTTGACTCTT

Fig. 2 (Forts. 2)



5251 CTATTCTGGG CTTTTGATTT GTTTTTTCAGT TTTGCTTTTA GTTTTCCTAT  
 5301 TTTTATTTTA TGCACCAACT AGACACACAA AGCAGTTGAA TTTATATATA  
 5351 TATATATATA TATATATCTG TATATTTTAC AATTATAAAC TCATTTTGCT  
 5401 TGTGACGCCA CACACACACA AAAAGAAAAA CCTTTTAAAA TTATACCTGT  
 5451 TGCTTAATTA CAATATTTCT GATAACCATTA GAGTAGGACA AGGGAAAAAA  
 5501 TTTAAAAAAA AAAAAAAA AAGAAAAAAC ACATCTGTCT GCTGCTCACT  
 5551 TCTTCAATCC AAGCAGATCT GTGATCTTTC CTCGCGTCTT TCAAAGACTT  
 5601 CCCTGTGCTA AGTGAAGGAA GCTCCAGGCT GCACCCAGGT TTTGTGCTTT  
 5651 GTTCTCCTC TGTGTGAAA GGGGCCCCAA GATTCTGGGT ACAGGACAGT  
 5701 TCATTTTCAGC ATGGGCTCAG GAGACAAGAG CACTCCCTTT ACATGCTGAC  
 5751 GTACAGAACT TAGTGGGAAT AGCCTAGTCC CCACCTCTAG GGATGGGGAG  
 5801 CTAGCATGCA TGGGGGTGAC CCAACTCCCT CCACCTTTCC CTGGCCAGGA  
 5851 AGAGCCTGTG TACAGTAAGT CTGACAAGCT TTCCCCAGTT AGCAGGGCTC  
 5901 AGAGCATTTA AAAACCTCC AACTTTGCT GAGTCTAGGG ACTAGAGAGA  
 5951 AGATAGAAGA TTTGGTCTAT CTCCAAGGTG TGTAAAGCTGT ACCAGGTAGA  
 6001 ATGCCAGGGA CCCCAGAAC ACATCCAACA GCCCAATGGG TCTCCTCCAG  
 6051 AAAGTAGTGA AGACTCCAGA AACATCCCTT TCTCTTCTCC CTGCTCCCAT  
 6101 GAGTAACTGC ATTTGCTTTT GTAATCCTTA ATGAGCATT A TCTGCTAAAA  
 6151 AAAAAAATT AGCTGTAACA GTTCTTTTTG CAAAAGGATC ATTCTTAAT  
 6201 AATTAAAAAC ACCCCCCCCC CAAAAAAG TCCAGAACCT TGTCTCTCCA  
 6251 AAGCAGAGAG CATTATAATC AGGGCCAAA TCTGTCCCAC ACCTCTACCC  
 6301 CATCTCCTCA TGATTGCTGC TTCTAAGGCC AGAATACAGC AAAGATATTT  
 6351 GTAGGCCCTT TGGGTGACTG GGCTACCCTT GGAGCTCTTG GAAGATGGGC  
 6401 TGGGGAAGCC TCTGAGACCC TATCCTAGGG CTTGCTCTA GGGAGTAATC  
 6451 AGTATTAGTA GAGTGTACA ACATTATTC CCAGCCGGCA TGAGATGGGG  
 6501 GCAGAAGAAG CCAAGGGTT GTCTCCACTG CTACTTACTT GGCCACTGAC  
 6551 AGGTAGGTGA CCATGTATGT CCATATGCAT GTTTTATGGC TGATGTGAGA  
 6601 TCAGCACCCA AGTTAGCTTC ACCTGGTGAC CTCTAACCT GCCTGGATGG  
 6651 AGCAGGCCAC CTGTTCAAT GTTCTGCGC AGCTGGACAA TGGAGTGCAA  
 6701 AAGGCTTACA GAACTGAAG CCTTTTCCTT ACTTTGCTAG CACGGCCTCC  
 6751 TTTTCCATTT GATTGTGAC TGCTTCAGTC AATAACAGCC GCTCCAGAGT  
 6801 CAGTAGTTGA TGAATATATG ACCAAATATC ACCAGGACTG TTA CTCAACG  
 6851 TGTGCCGAGC CCTTTCCTTG TGCTGGGCTC CCTGTGTACC TGGACACTGT  
 6901 AATGTGTGCT GTGTTTGCTC TCCTTCCTCT TCCTTCCTTG CCCTTTCCTT  
 6951 GTCTTTCTGG GGTTTTCTG TTGGGTTTG TTTGTTTTTA TTTTTCCTTT

Fig. 2 (Forts. 3)

7001 TGTGTTCCAA ACATGAGGTT TTCTCTACTG GTCCTCTTTA ACTGTGGTGT  
 7051 TGAGGCTTCT ATTTGTGTAA TTTTGGTGG GTGAAAGGAA CTTTGCTAAG  
 7101 TAAATCTCTT CTGTGTTTGA AATGAAGTCT GTATTGTAAC TATGTTTAAA  
 7151 GTAATTGTTT CAGAGACAAA TGCTTCTAGG TACATTTTCA TTACAAAACAA  
 7201 AGCATTGTGA GGGAGGGAAG TGGTGAATAA GACAAGAGGG GCAATCTGAA  
 7251 TTGATCCCTG CCCAGATCAG CCAGAAGCTA CCAAAAGTTA AGCACTGGTT  
 7301 TTCCATTCCA AGTCAAGAGA CTGAAGCTGA TGTTTTGCCA TTTTCAAAGT  
 7351 CAAAGCAAAA CCAGCTTTTC CACCCAATGG ATTCTTTGCT TCTCCTTCCC  
 7401 AGATTATTAC TACTGCTGTA ATAATCTAGG AGTGCCAGGA GGGAAAGGAG  
 7451 TATTAACACA GAGCTGTGCT CACTGAGTAT GGAAAGGCTT GGTCTGAGTT  
 7501 TTCAGGAGGA TGACCCACTG TGGACATGGG GAGAAGACAG AAGATAAAAT  
 7551 AGCCGCTCCC TGCCTAAGAT ACCTCTTAAT AGATAAGTCA AGGCCATGGA  
 7601 CATTATTGTC TACAAGGCAT GTTTCAAAAGA CATGACCAGT CAGGACACTT  
 7651 CTGTCATACT CCATGTTGCC CCTAGTACA CAGTACTTAT CTGATATCTC  
 7701 TGTTCCTGCC ATGCCTGGGG GATAAAATGA TAGCAGAGAC TCCTTTCTCT  
 7751 CAATGTGATC TAATTCCCAA CAAAATCTGG GCCTGAGATA CCACCTGTTT  
 7801 CTATGGCAAA CATCCTCAGT AAGTGTTAT TCTCATTGCA GATTGTTCCA  
 7851 GCCTAATGTA AGAGGAACAG AGCAGTGTTT CCTTGGAGCC TCATGTGGAC  
 7901 AGTTCTACCT GTAGTGACCA GTTGGCTATA GTAGTTATTA GCTGGAACAA  
 7951 CCAGACAGGG TACATGCCCC CTCCAAAATC CATGTTGTAC TCCCCTCTGC  
 8001 CAGCCAGGGG GGGTGAGATC TGTAGAATAG TGCAGCCAGT GACAAGCCAC  
 8051 CTTGTGTTTG TCACCAGCTC AAAAATCAT CTAAGGTTGG GAGCAGGCAG  
 8101 ACAAGGCAGA GAGAAAGATC CAGGACAGAC CTAGCTGGGC TGGAGGGGTC  
 8151 TTGAAAAGCC CTCTGTCGTA TTCACCTTCA GTTTTTGTGC TTTGGGACAA  
 8201 TTACTTTAGA AAATAAGTAG GTCGTTTTAA AAACAAAATA TTGATTGCTT  
 8251 TTTTGTAGTG TTCAAAACAA AAGGTTCTTT GTGTATAGCC AAATGACTGA  
 8301 AAGCACTGAT ATATTTAAA ACAAAAGGCA ATTTATTAG GAAATTTGTA  
 8351 CCATTTAGT AAACCTGTCT GAATGTACCT GTATACGTTT CAAAACACA  
 8401 CCCCACTGAA CCCCTGTAC CTATTTATTA TATAAGAGT TTGCCTTATA  
 8451 AATTTACATA AAAA

Fig. 2 (Forts. 4)

Human  
Mous

1 CTAGAGTTTCCTGGCTTCAGGGTGGGAGTAGTTGGAGCATTTGGGGATGT  
 1 -----G-----  
 51 TTTTCTTACCGACAAGCACAGTCAGGTTGAAGACCTAACCGGGCCAGAA  
 50 -----  
 101 GTAGCTTTGCACCTTTCTAACTAGGCTCCTTCAACAAGGCTTGCTGCAG  
 100 -----  
 151 ATACTACTGACCAGACAAGCTGTTGACCAGGCACCTCCCC  
 150 -----TC-----CAACAAATATC  
 191 .....TCCCGCCCAACCTTTCCCCCATGTGGTCGTTAGAGACAGA  
 200 CTCCTCTTC-----C-----CC-----CCCG-----G-----C-----  
 232 GCGACAGAGCAGTTGAGAGGACACTCCCGTTTTCGGTGCCATCAGTGCCC  
 241 -----G-----A-----T-----A-----T-----TGA-----  
 282 CGTC...TACAGCTCCCCAGCTCCCCCACCTCCCCCATCCCAACCAC  
 286 T---CATA-T---T---TGA---TTTA---A---A---A---T---  
 329 GTTGGGACAGGGAGGTGTGAGGCAGGAGACAGTTGGATTCTTTAGAGA  
 333 TGAA---T---T---A---A---TA-G---C---GG---  
 379 AG...ATGGATATGACCAGTGCTATGGCCTGTGCGATCCACCCGTTGGT  
 383 ---ACT---GT---G-----AT---A---CACTA---T---A-T---  
 426 GGCTCAAGTCTGGCCCCACACAGCCCCAATCCAAAACCTGGCAAGGACGC  
 432 A---A---GA-----T---A---AGGT-----C---TAT---  
 476 TTCACAGGACAGGAAAGTGGCACCTGTCTGCTCCAGCTCTGGCATGGCTA  
 481 ---TG---AA-A-A---A-----A-----A-----  
 526 GGAGGGGGGAGTCCCTTGAACCTAGG...GTGTAGACTGGCCTGAACCACA  
 530 ---A---T---A---A---CTA---A---A---A---G---  
 575 GGAGAGGATGGCCAGGGGTGAGGTGGCATGGTCCATTCTCAAGGGAGC.T  
 576 A---T---T---A---A---A---T---CA---TG---A---C-T-C---  
 624 CCTCCAAACGGGTGGCGCTAGAG...GCCATGGAGGCAGTAGGACAAGGT  
 626 ---C-T-GAA-A-AAT---A---AGGT-----C-----  
 670 GCAGGCAGGCTGGCCTGGGGTCAAGGCCGAGAGCACAGCGGGGTGAGA  
 676 A-----A---G---A---A---A---CT---TG-CA-A-AA-CA---  
 720 GGGATTCTTAATCACTCAGAGCAGTCTGTGACTTAGTGACAGGGGAGGG  
 724 -----ACTAG---A-----  
 770 GGCAAAAGGGGAGGAGAAAGAAATGTTCTCCAGTTACTTTCCAATTCTC  
 744 ...T---A---A---A-G-----A-----A-----G-----  
 820 CTTTAGGACAGCTTAGAATTATTGCACTATTGAGTCTTCATGTTCCCA  
 791 -----  
 870 CTTCAAAACAAACAGATGCTCTGAGAGCAAACTGGCTTGAATTGGTGACA  
 841 -----A-----A-----  
 920 TTTAGTCCCTCAAGCCACAGATGTGACAGTGTGAGAACTACCTGGATT  
 891 C---A---A---A---CA---G-----C---T---TACTTTT-A---A  
 970 TGTATATATACCTGCSCTTGTTTTAAAGTGGGCTCAGCACATAGGGTTCC  
 939 -----A-----  
 1020 CACGAAGCTCCGAAACTCTAAGTGTGTTGCTGCAATTTTATAAGSACTTCC  
 987 -----A-----  
 1070 TGATTTGGTTTCTCTCTCTCCCTTCCATTCTGCTCTTTGTTTCAATTCATC  
 1037 -----C-----CTCGT-----T-----CCT-C-----G-----  
 1120 CTTTCACTTCTTTCCCTTCCCTCGTCTCTCTCTCTCTAGTTCACTCCCTT  
 1087 -----T---C-----AG-----T-----A-----G-TT---  
 1170 CTCTTCCAGGCAGCCGCGGTGCCCAACC.....ACACTGTGTC  
 1122 ---G-----T---A---TG-----ACATGGTTACCTA---GCA---  
 1207 GGCTCCAGTCCCCAGAACTCTGCTGCGCTTTGTCTCTCTGCTGCCAGTA  
 1172 A---G---T---T---G-T---AA-T---CAT-----G-----  
 1257 CCAGCCCCACCTGTTTGTAGCCCTGAGGAGGCCCTTGGGCTCTGCTGAGT  
 1221 ---GT-T-A-A---A---T---C-A-AGC-----TT---C-----  
 1307 CCAACCTGGCCTGTCTG.TGAAGAGCAAGAGAGCAGCAAGGCTTGTCTCT  
 1267 ---TC---AA---C-G---AA---A---AG-T---G---C-----  
 1356 CTTAGGTAGCCCCCTCTTCCCTGGTAAGAAAAA..GCAAAAGGCAATTTCC  
 1317 -----C-----TG-T-----A-----  
 1404 CACCTGAACAACAGAGCCTTTTCAACCTTCTACTCTAGAGAAGTGGAGT  
 1345 G---T-A---T-----T-----A-----  
 1454 GAGGAGCTGGGCCCGATTGTTAGTGTGAGGAAAGCACAGAGGCTCTCTGT  
 1394 ---AA-T---T-AC---G-----C---A-G-GAT-----A---  
 1504 GGCCTGCC...AGTCATCGAGTGGCCCAACAGGGGCTCCATGCCAGCCGAC  
 1443 -----AG-----G-T-CA-----  
 1552 CTTGACCTCACTCAGAAGTCCAGAGTCTAGCGTAGTGACAGGCGCAGTA  
 1493 ---CT-----A---T-AT---ATA-T-----T-----  
 1602 GCGGTACCAATGCAGAACTCCCAAGACCCGAGCTGGGACCAGTACCTGGG  
 1537 ---G---TG-CAG---CAGATGC-----TA---A---GTGAC---GAA---  
 1652 TCCCAAGCCCTTCTCTGCTGCTCCCTTTCCCTCGGAGTTCTTCTTGAAT  
 1585 C---TTG-----T---ACAAA-A-ACA-ATC-CA---CT---T-CT-G---  
 1702 GGCAATGTTTGTCTTTGCTCGATGCAGACAGG...GGGCCAGAACACCA  
 1635 ---A-T-C---AAC---C-----AC---GG---T---GAA-CAT---C---T-C---  
 1749 CACATTTCAGTCTGTCTGTGTTCACTGTGGTGTAGGGGCTTAGAGG  
 1685 ---T-----AAC---C-----AG-ACA---GT-AAIT---T---A---  
 1799 CATGGGCTTGTGTGGGTTTAAATTGATCAGTTTTCATGTGGGATCCCA  
 1731 T---ACT-----G-----G-----A---T-----  
 1849 TCTTTTAACTCTGTTTCAAGGAAGTCTTATCTAGCTGCATATCTTCATC  
 1781 AAG-----CA-----  
 1899 ATATTGGTATATCTTTTCTGTGTTTACAGAGATGCTCTCTA..TATCTA  
 1831 ---TC-----G-----  
 1947 AATCTGTCCAAGTGAAGTACCTTATCAAAGTAGCAAAAGAGACAGCAG  
 1881 -----  
 1997 TCTTATGCTTCCAGAAACACCCACAGGCATGTCCCATGTGAGCTGCTGCC  
 1927 -----C-----  
 2047 ATGAAGTGTCAAGTGTGTGTGTCTTGTGTATTTTCAGTTATTG.TCCCTG  
 1977 -----G-----A-----TC---AC-T---CA---  
 2096 GCTTCTTACTATGGTGAATCATGAAGGAGTGAACATCATAGAAACTG  
 2027 ---C---GC-----G-A-----TC---  
 2146 TCTAGCACTTCTTGTCCAGTCTTTAGTGATCAGGAACCATAGTTGACAGT  
 2077 -----G-----C-----G-----  
 2196 TCCAATCAGTAGCTTAAGAAAAAACCGTGTGTCTCTTCTGGAATGGTT  
 2127 ---TGA-----A-----A-----  
 2246 AG...AAGTGAGGAGTTTGGCCCGTTCTGTTTGTAGAGTCTCATAGTT  
 2177 ---AACT-----A---TC-----A-----CC---A-----  
 2292 GGACTTCTAGCATATATGTGTCCATTTCCTTATGCTGTAAAGCAAGTC  
 2225 ---TG---T---A-----G---A-----AC---  
 2342 CTGCAACCAAACTCCCATCAGGCCAATCCCTGATCCCTGATCCCTTCCAC  
 2274 -----GCT-T-TG---G-----GT---TTG---  
 2392 CTGCTCTGTGATGACCCCGCAGCTTCACTTCTGACTCTTCCCGAGGAA  
 2308 ---TT---T---T-TT---TC-TG-----GT---C---TG-AG---  
 2442 GCGAAGGGGGTCAAGAG...AGGGTGAGTCTCTCC  
 2358 ---G-A-----GAATTCGTGAGGATCC---A-AT---T---  
 2476 AGAAGT...CTTCTCCAAAGSACAGAAGGCTCTGCCCCCATAGTGGCC  
 2408 T---CCTG---T---GT---A---C---A-TG---CC---  
 2522 TCGAAGT...CCTGGCACTACCAAGGACACTTATCCA.CGAGAGCGCAG  
 2454 C-A-C---GCC---AT---C-TCT---C-T---TACTTTT-A---A  
 2568 CATCCGACCAGGTGTCTCACTGAGAAGATGTTATTTTGGTCAG.TTGGGT  
 2504 ---C-TAG---A---C---T---G---T-C---AA---  
 2617 TTTTATGATTA...TACTTAGTCAAAATGTAATGTGGCTTCTGGAATCA  
 2551 ---CC-G---GGCT-----C-CA-----  
 2663 TTGTCCAGAGCTGCTTCCCGCTCACCTGGGCGTCTGCTGCTGCTGTAAG  
 2586 -----AC---AA---TGGG-ATCCC-----T-G---  
 2713 AGGAGTGGGTGGCCACCAGGCCCTCTGATCCCATGACAGTTCAATCA  
 2619 -----AC-T-----  
 2763 GGGCCGATGGGCGAGTGTGGTGTGGGAACACAGCATTTCAAGCGTC.ACT  
 2626 A---T---TA-AT-T-TACTT---TTG---C---TGG-T-C-GTT---  
 2812 TTATTTCATTGGGCCCCCAGCTCGAGCTCCCTCAAAGAGGAGGATGGCCCA  
 2676 ---C---T-C-T---TTTT-T-----CCAC---CCAC-A-C---  
 2862 GCCTCTTCCCT...TCCAGTTTATCCAGAGCTGCCAGTGGGG...C  
 2724 C---CAC---A---GTATG-AG-AC-G---T---A---A---AG---T-GTAA---  
 2904 CTGAGGCTCTTAGGGTTTCTCTCTCTTCTTCCCTTTCTTCTCAATTC  
 2774 ---CA---T-----TC-C---TTG---CT---C-----  
 2954 CTGCTCTTCCCAA...GGCATCAGAGTCACTGCGCTTTCAGCAGGC  
 2822 ---A---A---TAAG-----A-----T---A-----  
 3000 AGCCTTGG.CGGTTTATCGCCCTGGCAGGAGGGGCGCTGAGCTCTCAT  
 2869 ---T---TG---G---T-TC-----A---C-----A-----G-----  
 3049 GCTGCCCTGCTTGGGGTCAAGTGTGACAGGAGGTGGAGGG.AAAGCCT  
 2913 ---T-----T-----T-----A-----  
 3098 TAAGCTGCAGGATTCTCACCAGTGTGTGCGGGCCAGTTTGGGGTCTGA  
 2963 ---TCATG-----T---T---ACC---AA-G---  
 3148 CTTCAATTTCAATTTTGTCTGTACTTGAACATTATGAA..GATGGGGGCC  
 3013 -----TT-----T.....G.A..GT.TG..T..TA  
 3196 TCTTTCAGTGAATTTGTGAACA..GCAG.AATGACCGACAGCTTTCCAG  
 3056 C---AA-C---A---G-ATC---A---C-----A---AGA---  
 3243 TACCCATGGGGTAGGTCAATTAAGGCCACATCCACAGTCTCCCCACCT  
 3106 -----C-----T-----T-----T-----  
 3293 TGTTCAGTTGTAGTTACTACCTCTCTCTGACAACTACTGTATGTCGT  
 3151 ---T-----C-----TC-CAGAT-G-T-G-----A---C---  
 3343 CGAGCTCCCCCAGGTCTACCCCTCCCGGCGCTGCTGCTGGTGGGCTTG  
 3201 ---C-A---AT-A---AT---TGG---AAG-T---CT---A-TC---  
 3393 TCATAGCCAGTGGGATGCGCGTCTTGACAGCTCAGTGAGCTGGAGATAC  
 3246 ---T---A---C---T-CC---GT-TG-----T---AG---CT---  
 3443 TTGGTCACAGCCAGGCGC...TAGCACAGCTCCCTTCTGTGTATGCTGTA  
 3295 -----T-TAG---T-----T---C---G-----  
 3490 TTCCCATATCAAAAGGCACAGGGGACACCCAGAAACGCCACATCCCCAA  
 3345 ---T-----G-T-T---T-----TC-----G-----  
 3540 TCCATCAGTGCCAAACTAGCCAAACGGGCCAGCTTCTCAGCTCGCTGGAT  
 3395 -----A---C-T-AT-----A-----  
 3590 GCGGGAAGCTGCTACTCGTGAGCGCCAGTGGGGTGCAGACAACTCTCTG  
 3430 -----A-----C-----  
 3640 TTGGGTGGCATCATTCAGGCCCGAAG.CATGAACAGTGCACCTGGGACA  
 3447 ---CA---CT---CAA---A-TA-G-C-----T---G---G-----AC

Fig. 3 (1)

3689 GGGAGCAGCCCCAAATTGTCACCTGCTTCTCTGCCACAGCTTTTCATTGCT  
3497 CA-----A-----G---T---...G-----G---T-ATT-----C-G-----  
3739 GTGACAGTGATGGCGAAGAGGGTAATAACGACACAAAAGTCCCAAGTT  
3542 C-----A-----T-----C-A-C-G-----TTA-A-A-G-----G-----  
3789 GGGTGGAGAAAGGAGTTTCTTTAGCTGACAGAACTCTCTGAATTTTAAATC  
3589 T--CA-----AA---C-----C-C-----G-----A-----  
3839 ACT--TAGTAAGCGGCTCAAGC...CCAGGAGGGAGCAGAGGGATACGA  
3639 GG-TG-A-A---T-----A-CCAT-----AAA---A-A-G-TA---  
3883 GCGGAGTCCCCCTGCGCGGGACCATTCTGGAATTGGTTTAGCCCCAAGTGGAG  
3689 A-T-----CAGAT-A-----G-CT--T--CA-GC-----A-----  
3933 CCTGACAGCCAGAACTCTGTGTCCTCCCGCTCTAACACAGCTCTCTTTCCA  
3734 T-CAG-T-T-T-----CAG-A-TTC-----T-----C-C-T-T-  
3983 GAGCAATTCAGTCAGGCTCTCTGGGCTGACTGGGCCAGGGAGGTTACAG  
3779 -----C-----TCA-----A-CA-C-----  
4033 GTACCAGTTCCTTTAAGAAGATCTTTGGGCATATACATTTTAGCCTGTGT  
3821 --G-----C-----CT--T---CAG-C-A-A-A-----  
4083 CATTGCCCCAAATGGATTCTCTGTTTCAAGTTCACACCTGCAGATTCTAGG  
3869 -T-----A-----GTA-A---G-A---A-----  
4133 ACCTGTGTCCTAGACT...TCAGGGAGTCAGCTGTTTCTAG  
3914 G-AGA-A-TG-----CAGAAAAAAGGCC-CT-TG-A-T-TG-A-A-AGC-  
4171 AGTTCTCTACCATGGAGTGGGCTCTGGAGGA...CCTGCCCGGTGGGG  
3964 -AG-A-A-AA-CT--AG---G-A-G-C-GATGCCG-A-----TCA-CCA  
4214 GGGCAGGACGCC...CTGCTCCTCTCC...GGGTCTCTCTACTCT  
4014 --CA-CA---CT-----A-ACATCCTTTTCT-C-C-T-T-T-  
4250 TCTCTCTG...CCTCTGACGGGATTGTGTGATTCT  
4063 G-----CTTCAGTGAACCCAGCCCCA-----A-A-----  
4281 CTCCATTTGTGTCTTTCTCTTTTAGATATTGTATCAATCTTTAGAAAA  
4113 -----TA-----G-C-A-----  
4331 GGCATAGTCTACTTGTTTATAAATCGTTAGGATACTGCCCTCCCCCAGGGTC  
4155 ---T-----A-----T-C---A-----  
4381 TAAAAATTACATATTAGAGGGGAAAAGCTGAACACTGAAGTCAGTTCTCAA  
4205 -----A-T-GC-A-----CT-----AC-----G-----  
4431 CAATTTAGAAAGGAAAAACCTAGAAAAACATTGGCGAGAAAAATTACATTTCCA  
4255 -----T-----AA-A-----T-----TAA  
4481 TGTTTTGAATGAATACAAGCAAGCTTTTACAACAGTGCTGATCTAAAAA  
4305 -----AG-G-G-----GA-A-A-T-----T-----  
4531 TACTTAGCACTTGGCCTGAGATGCTGCTGGTGAGCAATTACAGGCAAGGGGAA  
4351 -----TT-A-----G-T-AA---TGAAGTGA-----T-----  
4581 -----TCTGGAGGTAGCCGACC  
4450 GAGATTTGAGGTGTTTTAGCATTGGAAGGCCAC--TTG-----T-G-----  
4598 TGAGGACATGGCTCTCTGAACCTGTCTTTTGG...GAGTGGTATG  
4500 CC--A-CTA-----C-T---A---AATGGAGGTT-----C-----  
4639 GAAGGTG...GAGGC  
4549 CC--A-CCAAAGCTGCATGAGACAGCTCTTGGTTTATCAATTT--A-A  
4651 TTCACCACTGACCTGGAAGGCCAGCACCACCTCTCTCCACTCTTTCTC  
4599 C-----A-----A-----A-AGTGT-G-----  
4701 ATCTTGACAGAGCCTGCCCCAGCGCTGACGTGTGAGGAAAAACCCAGGG  
4639 T--A-A-T-----A-----TGCAACA  
4751 AACTAGGAAGGCACCTTCTGCCTGAGGGGCGAGCCTGCCTT..GCCCACTCC  
4673 --T---G---GT-A-T--ACA-A--T--CT--C-GG---C---  
4799 .....TGCTCTGCTCGCCT.....CGGA  
4723 CATCCTTTCG-A-----A-CTA-----GACCTTCAGGATCTTGGCACA-TA-A  
4817 TCAGCTGAG.....CCTTCTGAGCT.....GG  
4773 ATG---T-TAGCAAGCACTTTGGCATGC---C-A-A-A-TACCCAGAG-  
4839 CCTCTCACTGCTCTCCCCAAGGCCCTGCTGCTT...CT-CTGGGGAGGTGTTA  
4823 -----C-----TT---C-AGT-----T-T-CTGGGGAGGTGTTA  
4875 .....GTCAGGAGGCAGAAGGAAGCAGGTG  
4873 GAGCCCATAGAAATGAGAGGAGAGAA-AA-A-A---A-G-C-G-----A  
4900 TGAGGGCAGTCTAGGAGGGGAGACCAACCCCGACTCCCGCTCCGGGCTC  
4923 GT-AAAAG-GT-TG-----A-AG--G-T-TAGG-----  
4950 CGACTTGTGCACAGGCAGAGCCAGACCGCTGGAGG...AAATCTTACC  
4960 .....T-----A---GA-T---T-T-T-GAACT--G-G-C-T-  
4995 TTTGAATTCAAGAACATTTGGGGAAATTGGAAATCTCTTTTCCCCCAAAC  
5005 -G-G-T-----AC-G--C---GA-C-TG-T-TTG-  
5045 CCCCATTCTGTCTTACCTTTAATCAGGTCCTGCTCAGCAGTGAGAGCAGA  
5055 T-----TC-----T-GG-C-----T---C-A---A-----  
5095 TGAGGTGAAAAGGCCAAGAGGTTTGGCTCCTGCCCACTGATAGCCCTCT  
5098 --C-----T-----  
5145 CCCCAGCTGTTTGTGTGTCAAGTGGCAAAGCTGTTCTTCTGGTGACCC  
5147 --T-----T-----  
5195 TGATTATATCCAGTAACACATAGA...CTGTGCGCATAGGCCCTGCTTTGT  
5197 -----G-----TT--GATT--AT-----T-----A  
5242 CTCCTCTATCTGGGCTTTTGTTTTGCTTTTGTGTTTGTCTTTAGTTTT  
5246 --T---T-----A---T---C-----  
5292 TCTGTCCCTTTTATTTAAGCCAGCCAGTACACACAAAAGCAGTTGAATT  
5296 C-A-----T-T-----A-----

5342 .....TTTATATATATATATCTGTATATTGCACAATTATAAACTC  
5343 TATATATATATATA-----T-----  
5380 ATTTTGGCTTGTGGCTCCACACACAAAAAAG...ACCTGTTAAAAATT  
5393 -----A-G-----C-----AAAA-T-----  
5426 ATACCTGTTGCTTAATTACAAATTTCTGTATAACCATAGCATAGGACAAG  
5443 -----AG-----  
5476 GGAAAAATA.AAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGCACAATCTGCTCTGC  
5493 -----A-TTT-----A-----G-AA-C-----  
5525 TGGTCACTTCTTCTGTCCAAGCAGATTCTGTGGTCTTTCTCTGCTCTTT  
5543 -----AA-----CT-A-----G-----  
5575 CAAGGGCTTTCTCTGTGCCAGGTGAAGGAGGCTCCAGGCAGCACCCAGGTT  
5592 -----A-A-C-----T-A-----T-----  
5625 TTGCACTCTTGTTTCTCCCGTGTCTGTGAAAGAGGTCCCAAGGTTCTGGG  
5642 -----TG-----TC-----G-C-----A-----  
5675 TGCAG-----GAGCGTCCCTT-----GAGCGTCCCTT  
5690 -----A-----GACAGTTCAATTTTCAGCATGGGTCAGGAGACA-----  
5692 GACCTGCTGAAGTCCGGAACGTAGTTCGGCAGCAGCCTGGTCGCCTTCCACC  
5740 T-A-----C-A-A-----T-----G-A-T-----C-----  
5742 TCT.....GGGAGCTGGAGTCCACTGGGGTGGCTGACTCCCCACATC  
5786 -----AGGGATG-----A-C-A-G-TG-----A-CA-----T-...-  
5785 CCGTTCCTGACCTGGTCAGGGTGAAGCCCATGTGGAGTCAGCCTCGCAG  
5833 A-T-----T-----C-----AA-----TG-----AC-----A-T-GA-A-  
5835 GCCT..CCCTGCCAGTAGGG.TCCGAGTGTGTTTCACTCTCC.CACTCT  
5878 -T-TC-----A-TT-C-----C-A-----CA-T-AAA-A-C-----AA-----T-  
5881 GTCGAGCCTGGGGGCTGGAGCGGAGACGGGAGGCGCTGGCCTGTCTCGGA.  
5928 -CT--T-A-----A-A-----A-A-----TA-A-ATT--T-A-----CA-G  
5930 ACCTGTGAGCTGCACCAGGTAGAACGCCAGGACCCAGAAATCATGTGCG  
5978 GTG-----T-----C-----A-----C-CA-C-A-  
5980 TCAGTCCAAGGGGTCCCTCCAG.GAGTAGTGAAGACTCCAGAAATGTCC  
6028 A--C-----T-----T-----AA-----CA-----  
6029 CTT..TCTTCTCCCCCTCACTACAGTAATTGCAATTGCTTTTGTAATTC  
6078 -----TC-----TGC--C-T-----C-----C-----  
6077 TTAATGAGCAATATCTGCT...AGAGAGTTTAGCTGTAAACAGTTCTTT  
6128 -----T-----AAAAA-A-A-AA-----  
6122 TTG...ATCATCTTTTTTTAATAATTAGAAAACACC.....AAAA  
6178 -----CAAA-GG-----A-C-A-----A-----CCCCCCCCAA-----  
6158 AAATCCAGAAACTGTGTTCTTCCAAAGCAGAGACATTATAATCACCAGGG  
6228 -----G-----C-----  
6208 CCAAAAGCT.TCCCTCCCTGCT.....GTCATTGCTTCTTCT  
6275 -----T-G-----A-A-CT--ACCCCACTCTCTCA-G-----G-----  
6244 GAGGCGCTGAATCCAAAAGAAAAACAGCCATAGGCCCTTTTCAGTGGCCGGG  
6325 A-----A-----C-GC-----G-T-TTTG-----GG--A-T-----  
6294 CTACCCCTGAGCCCTTCGGAGGACCAAGGGCTGGGGCAGCCTCTGGGCCCA  
6373 -----T-GAG-TC-T-----A-----T-----A-A-C-----  
6344 CATCC..GGGGCCAGCTCCGGCGGTGTGTTTCAGTGTAGCAGTGGGTATG  
6421 T-----TA-----C-TT-----TA-G-A-AA-----A-----T-A-T-----CA  
6392 ATGCTC-TTCCCAACCAGCCTGGGATAGGGGCAGAGGAGGCGAGGAGGCG  
6471 -GAT-A--G--G--G-A-A-----G-----A-----C-AAG--TT  
6442 GTTGCCGCTG...ATGTTTGGCCGTGAACAGGTGGGTGTCTGCTGTGCGT  
6521 -CT-A-----CTACT-AC-----ACTG-----A-----A-CAT--AT-----  
6488 CCAGCTGCGTGTGTTTCTGACTGACATGAAATCGACGCCAGTTAGCCTC  
6571 -TA-----A-----A-G-----TG-----G-AG-A-----T-----  
6538 ACCCGGTGACCTCTAGCCCTGCGCCGATGGAGCGGGGCCACCCGGTTCA  
6621 -----T-----C-----T-----A-----C-----  
6588 GTGTTTCTGGGGAGCTGGACAGTGAGTGC AAAAGGCTTGCAGAACTTGA  
6669 -----C-----A-----A-----A-----  
6638 AGCCTGCTCCTTCCCTTGCTACCACGGCCCTCC.TTTCGGTTTGATTGTG  
6719 -----TT-----A-T-----G-----T-----A-----  
6687 ACTGCTTCAATCAATAACAGCCGCTCCAGAGTCAGTAGTCAATGAATATA  
6769 -----G-----TG-----  
6737 TGACCAAAATATCACCAGGACTGTACTCAATGTGTGCCAGCCCTTGCC.  
6819 -----C-----T-----T-----  
6786 CATGCTGGGCTCCC.GTGTAATCGGACACTGTAACGTGTGCTGTGTTTGC  
6869 TG-----T-----C-----T-----  
6835 TCCCTTCCCTTCTCTTTGCTCTTTACTTGTCTTTCTGGGGTTTTTC  
6919 -T-----T-----C-----C-----  
6885 TGTTTGGGTTTGGTTTGGTTTTTAATTTCTCTCTTTGTGTTCCAAACATGA  
6969 -----T-----  
6935 GGTCTCTCTACTGGTCTC.TTAACGTGGTGTGAGGCTTATATTGT  
7017 -----T-----T-----C-----  
6984 GTAATTTTGGTGGGTGAAAGGAATTTGCTAAGTAAATCTCTCTGTGT  
7067 -----C-----  
7034 TTGAAGTGAAGTCTGTATTGTAACATGTTTAAAGTAATGTTCCAGAGA  
7117 -----A-----  
7084 CAAATATTTCTAGACACTTTTTCTTTACAAACAAAAGCAATCGGAGGGAG  
7167 -----GC-----GT-A-----A-----T-A-----

Fig. 3 (2)

```

7134 GGGGATGGTGA CTGAGATGAGAGGGGAGAGCTGAACAGATGACCCCTGCC
7216 --AAG-----A-A---CA-----CA-T-----...T---T-----
7184 CAGATCAGCCAGAAGCCACCCAAAGCAGTGGAGCCCAGGAGTCCCACTCC
7263 -----T---A-----TA---A-T--TT-T---T---
7234 AAGCCAGCAAGCCGAATAGCTGATGTGTGGCCACTTTCCAAGTCACTGCA
7310 ---T--AG-GA-T--...-----T-----T---A-----AA---
7284 AAACCAAGTTTGTGTCCGCCAGTGGATTCTTGTTTTGCTTCCCTCCCTCC
7358 -----C-----A-----A-----T-----T-----
7334 CCGAGATTATTACCACTCCCGTGTCTTTAAGGAAAGGCAAGATTGATG
7401 -----T-----G-A-----
7384 TTTCTTGAGGGGAGCCAGGAGGGGATGTGTGTGTGCAGAGCTGAAGAGC
7422 --AA-CT--A-T-----A-A--A--A-TA-C-...C-----
7434 TGGG....GAGAATGG...GGCTGGGCCCAAGCAGGAGGCTGGG
7465 --T-CTCACT--T---AAA---T--TGAGTTT---A--AC
7475 ACGCTCT..GCTGTGGGCACAGGTCAG..GCTAATGT.....TGGC
7515 C-A--G-G-ACA---G-G-A-A---AA-A---AT-AGCCGCTCCC--C-
7512 AGATGCAGCTCTTCTCTGGA..CAGGCCAGGTGGTGGGCATT..CTCTCTCCA
7565 TA-GAT-C-----AA-A--TA--T-A---CCA---A---AT-G---A--
7560 AGGTGTGCCCCGTGGGCATTACTGTTTAAGACACTTCCGTACATCCAC
7615 --CA--TTT-AAA-A---G--CAG-C-G-----T---T-CT---T-
7610 CCCATCTCCAGGGCTCAACAC...TGTGACATCTCTATTTCCCCACCCTC
7665 GTTGC--C-T--TA-A--GT--TAA-C---T-----G-----
7657 CCCTTCCAGGGCAATAAAATGACCATGGAGGGGGCTTGCACTCTCTTGG
7708 G--A-G--T---GG-----TAGCA---ACTC---T.....CA
7707 CTGTCAACCCGATCGCCAGCAAACTTAGATGTGAGAAAACCCCTTCCCAT
7753 A--G-T-TA--TC---A-----TC-G-GCC-----T-C-A---...GT-
7757 TCCATGGCGAAAACATCTCTTAGAAAAGCCATTACCCTCATTAGGCATG
7800 --T-----A-C-...--C--T---TG---TT-----GCAG--T-
7807 GTTTTGGGCT.....CCCAAAACACCTGACAGCCCCCTCCCTCTCTG
7845 --CCA-C--AATGTAAGAGG--C-G-G-A-TGTT--T-GGAG-----
7849 AGAGCGGAGAGTGTGCTGACTGTAGTGACCA..TTGCATGCCGGGTGCAGCA
7893 ..T-T---C---T--AC-----G---GC-ATA-TAGTT-TT-
7898 TCTGGAAGAGCTAGGCAGGGTGTCTGCCCCCTCCTGAGTTGAAGTCATGC
7941 G-----C-A-C-A-----ACA-----AA-A-CC-T--TG-A-
7948 TCCCTGTGCCAGCCAGAGGCCGAGAGCTATGGACAGCATT...GCCAG
7991 -----C-----G--GG-T--A-C--T-G-AT-G-GCA-----
7995 TAACACAGGCCACCTGTGCAGAAGGGAGCTGGCTCCAGCCTGGAAACCT
8040 -.G---A-----T-----TT--T-A-----TCAA---TC-
8045 GTCTGAGGTTGGGAGAGGTGCACTTGGGGCACAGGGAGAG..GCCGGGACA
8079 A--A-----CA-----GACAA--G-A--A--AT-A-----
8094 CACTTA....GCTGGAGATGTCTCTAAAAGCCCTGTATCGTATTACCT
8128 G--C--GCTGG-----GG---TG-----C-G-----
8139 TCAGTTTTTGTGTTTTGGGACAATTACTTTAGAAAAATAAGTAGGTCGTTT
8178 -----C-----
8189 TAAAAACAAAAATTATTGATTGCTTTTTTGTAGTGTTCAGAA..AAAAGGT
8228 -----A--C-----
8238 TCTTTGTGTATAGCCAAATGACTGAAAGCACTGATATATTTAAAAACAAA
8276 -----
8288 AGGCAATTTATTAAGGAAATTTGTACCATTTTCAGTAAACCTGTCTGAATG
8326 -----
8338 TACCTGTATACGTTTCAAAAACACCCCCCCCCACTGAATCCCTGTAACC
8376 -----A-----C-----
8388 TATTTATTATATAAAGAGTTTGCCTTATAAATTTA
8422 -----

```

Fig. 3 (3)

gestrichelte Linie: Putativer Promotor

durchgezogene Linie: sequenzkonservierte Sequenz mit hoher Energie

14/21

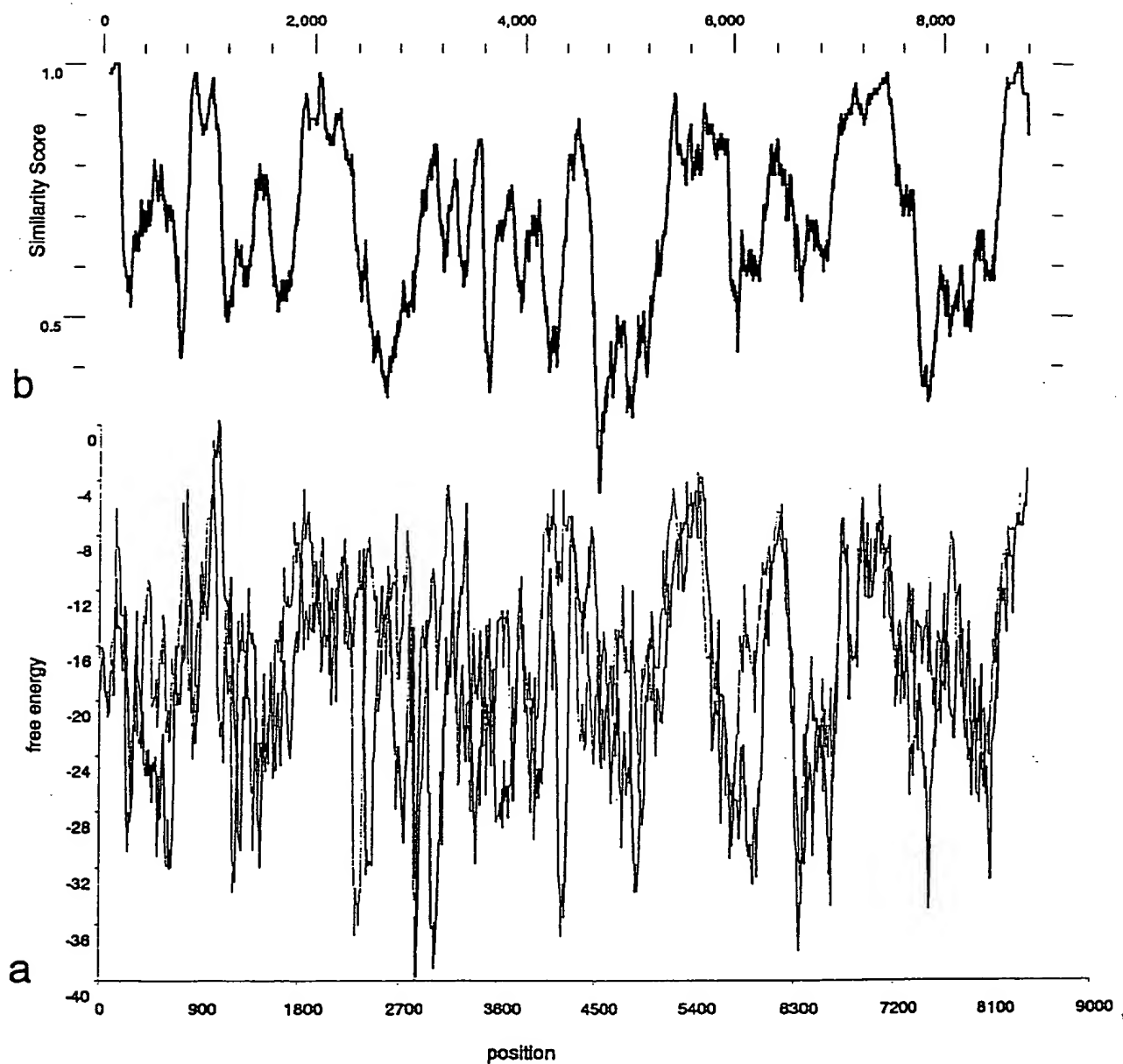


Fig. 4

schwarz similarity 100 window

blau hinlex 10 HUMAN

white minlex 10

1  
human TGTGCTGCAGATACTACTGACCAGACAAGCTGTTGACCAGGCACCTCCCTCCCGCCCAACCTTT.....CCCCATGTGGTCGT  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kaeng .....  
101  
human TAGAGACAGAGCGACAGAGCAGTTGAGAGGACACTCCCGTTTTTCGGTGCCATCAGTGCCCCGTCTACA...GCTCCCCAGCTCCCCC...ACCTCCCC  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kanga .....  
201  
human ACTCCCAACACGTT.GGGACAGGGAGGTGTGAGGCAGGAGAGACAGTT..GGATTCTTTAGAGAAGA...TGGATATGACCAGTGGCTATGGCCTGTGC  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kanga .....  
301  
human GATCCCAACCGTGGTGGCTCAAGTCTGGCCCCACACCAGCCCCAATCCAAACTGGCAAGGACGCTTCACAGGACAGGAAAGTGGCACCTGTCTGCTCC  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kanga .....  
401  
human AGCTCTGGCATGGCTAGGAGGGGGAGTCCCTTGAACACTACTGGGT..GTAGACTGGCCTGAACCACAGGAGAGGATGGCCCAGGGTGAGGTGGCATGGTCC  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kanga .....  
501  
human ATTCTCAAGGGACG.TCCTCCAACGGGTGGCGCTAGA...GGCCATGGAGGCAGTAGGACAAGGTGCAGGCAGGCTGGCCTGGGGTCAGGCCGGGGCAG  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kanga .....  
601  
human AGCACAGCGGGGTGAGAGGGATTCTAATCACTCAGAGCAGTCTGTGACT.....TAGTGACAGGGGAGGGGCAAGGGGGAGGAGAAG  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kanga .....  
701  
human AAAATGTTCTTCCAGTTACTTTCCAATTCT...CCTTTAGGGACAGCTTAGAATTATTTGCACTATTGAGTCTTCAT...GTCCCACTTCAAAACAA  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kanga .....  
801  
human CAGATGC...TCTGAGAGCAAACCTGGCTTGAATTGGTGACATTTAGTCCCTCAAGCCACCAGATG...TGACAGTGTGAGAACTACCTGGATT  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kanga .....  
901  
human GTATATATACCTG  
schim .....  
orang .....  
makak .....  
hamst .....  
mouse .....  
rat .....  
kanga .....

Fig. 5

Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Hamster

```
1  TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCCCCCA
51  ATACTCCCCC AATGTGCTCA TTAGAGATAG CAGTTGAGAG GACACTCCCA
101 TTTTGGTGC CCTGTCCATA GCTTCCCTGA CTCTTCCACC ACCCCAACTC
151 CCAATCTGAG GGACCGGGAG GTGCGAGGCA GGAAAAATAT TGGATTCTTT
201 AGAGAAGACT AGAGGTGACC AGTGA CTGTG GCCCAGTAAT TAGAACTGTG
251 GTGGCACAAG TCTGGCCCCA CATCCACCCA ATCCAAA ACT GATAAGGATA
301 TTTTGAAAAA CAGGAAAGCA GTACCTGTCT GATCCAGCTC TGGTATAGGT
351 AGGAGTGAGT CCTGAACTGC TGGATTACAG ACTGGCTTGA GCCACAGAAG
401 ATGATGGACC AGAGTAAAGT ATCATCACCT GCTCACAAGG CATGCTTCAC
451 TAGAGAATAA TTCTAAAGAG GTGCCATGGA GGCAGCAGGA CAAGGCACAA
501 GCAGTCTGGG TGGGGGTCAA GCCAGACCTA GTGCCACAGA ACAAGAGAGC
551 AATCTGTGAC TAGTAGTTAG GGACTTTGTG GATGGGACAA GGGGCATGGG
601 GGAAGAAATG AAAATATTCT TCCAATTACT TTCCAGTTCT CCTTTAGGGA
651 CAGCTTAGAA TTATTTGCAC TATTGAGTCT TCATGTTCCC ACTTAAAAAC
701 AAACAGATGC TCTGAAAGCA AACTGGCTTG AAATGGTGAC ACTTTGTCCC
751 ACAAGCCACC AAATGTGGCA GTGTTTAGAA CTACCTGGAT CTGTATATAC
801 CTG
```

Fig. 5a



Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Kängeruh

```
1  TTGCTGCATA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTTATCAGG CTTTTTAGGG
51  TACACCAGCA CCTGCCCTCC ATTCATCCCT GTTGGGAGAG GGATGGTGTA
101 CTGGTTGTCA CTAGAGACCT AACAGAGTAG GGTTAGTGGG AGCTTACATT
151 TTCAGTGCCA TTAACATTCT AGTCCAAGGT CTTAAATTAT TATGTTGAGG
201 GGTTTTTTTTT CCCCTGAGGG GGCCGGGGGG TGGGGGGAGG GTTGATTAGA
251 TTCCTTAGGA AAGAGGGTTG AGACAGACAG CAGAGCACTG AGCAGTTGGC
301 ACTAAAGGAG ACCTTGACTA GGGGCCAGGT GGCATCATCT AATCCCAAGG
351 GGCTCCAAGT GAGTATTAGG GTGGGGGAAG ACATTATAGA AGGAATAGAA
401 ACAGGATAGC TCAGCCTAAA GAAGAGCGGT TAAAACCCTA CCCACCAGGA
451 GTTGACTTGA AAGAGGCCCC TATGGAGGAA TCCCCAACCA CCAAAGCAA
501 TCTTGAGCTG CAGCTGCTTC ATTTAGTGGA CCTTGTGTAT ATCTGGGTGT
551 GTATGCACAT AGATAGACAG TGAGAAAGAA AACTGTTCTT CCAGTTCTTT
601 TCCAGTGCTA CTAGCTTAGG GACAGGTTAG AACTGTCTGC ACAATTGTGT
651 GATCATTCCC ATTCCCCTT CAAAACAAAC TGACTGAGAT GTTCAACAGA
701 AAAGTGGCTT CAATGGGTAA CATGCCCTTG CCACTTACTT AAGACACTGG
751 TGTGATGGGG TTTTGAATC CCTATATTG TAGGTATCTG
```

Fig. 5b

## Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Makaken

```
1  TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCCT
51  CCCGCCCCAA CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCAGTTGAGA
101 GGACACTCCC GTTTTCGGTG CCATCAGTGC CCCGTCTACC ACTCCCCCAG
151 CTCCCCCAC CTCCCCCACT CCCAACCACG TTGGGACAGG GAGGTGTGAG
201 GCAGGAGAGA CAGTTGGATT CTTTAGAGAT GGATGTGACC AGTGGCTATG
251 GCCCGTGC GA TCCCACCCGT GCGGGCTCAA ATCTGGCCCC ACCCCAGCCC
301 CAATCCAAAA CTGGCAAGGA CGCTTCACAG GACAGGAAAG TGGCACCTGT
351 CTGTTCCGGC ATGGCTAGGA GGGAGTTGTC CTTGAACTA CTGGGTGTAG
401 ACTGGCCTAA ATCACAGGAG AGGATGGCCC AGGGTGAGGT GGCATGGTCC
451 ATTCTCAAGG GACGTCCTCC AGTTGGTGGC ACTAGAGAGG CCATGGAGGC
501 AGTAGGACAA GGCACAGGCA GGCTGGCCCA GGGTCAGGCC GGGCCGAACA
551 CAGCGGGGTG AGAGGGATTC CTCGTCTCAG AGCAGTCTGT GACCGGTAGT
601 TAGGGACTTA GTGGACAGGG AAGGGGCAAA GGGGGAGGAG AAGAAAATGT
651 TCTTCCAGTT ACTTTCCAAT TCTACTCCTT TAGGGACAGC TTAGAATTAT
701 TTGCACTATT GAGTCTTCAT GTTCCCACTT CAAAACAAAC AGATGCTCTG
751 AGAGCAAACCT GGCTTGAATT GGTGACGTTT AGTCCCTCAG GCCACCAGAT
801 GTGATGGTGT TGAGAACTAC CTGGATATGT ATATATACCT G
```

Fig. 5c

## Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Orang-Utan

```
1  TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCCT
51  CCCGCCCCAA CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCAGTTGAGA
101 GGACACTCCC GTTTTCGGTG CCATCAGTGC CCCGTCTGCA GCTCCCCCAG
151 CTCCCCCCAC CTCCCCCACT CCCAACCACG TTGGGACAGG GAGGTGTGAG
201 GCAGGAGAGA CAGTTGGATT CTTTCGAGAA GATGGATATG ACCAGTGGCC
251 ATGGCCTGTG CGATCCCACC CGTGGCGGCT CAAGTCTGGC CCCACACCAG
301 CCCC AATCCA AA ACTGGCAA GGACGCTTCA CAGGACAGGA AAGTGGCACC
351 TGTCTGCTCC AGCTCTGGCA TGGCTAGGAG GGAGTCGTCC CTTGAACTAC
401 TGGGTGTAGA CTGGCCTGAA CCACAGGAGA GGATGGCCCA GGGTGAGGTG
451 GCATGGTCCA TTCTCAAGGG ACGTCCTCCA ACGGGTGGCG CTAGAAAGGC
501 CATGGAGGCA GTAGGACAAG GCGCAGGCAG GCTGGCCCGG GGTCAGGCCG
551 GGCAGGGCAC AGCGGGGTGA GAGGGATTCC TAATCACTCA GAGCAGTGTG
601 TGA CTGGTAG TTAGGGACTC AGTGGACAGG GGAGGGGCGA GGGGGCAGGA
651 GAAGAAAATG TTCTTCCAGT TACTTTCCAA TTCTCCTTTA GGGACAGCTT
701 AGAATTATTT GCACTATTGA GTCTTCATGT TCCC ACTTCA AAACAAACGA
751 TGCTCTGAGA GCAA ACTGGC TTGAATTGGT GACATTTAGT CCCTCAAGCC
801 ACCAGATGTG AGTGTTGAGA ACTACCTGGA TTTGTATATA TACCTG
```

Fig. 5d

## Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus der Ratte

```
1  TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACTCCCCAC
51  AACAAACAACC CCCTCCCTCC TCACCCACC CCTATCCCCT GTGTGCTCAT
101 TAGAGAGGGC AATTGAGAGG ACACTCCCAT TTTTGGTGCC ACTGATGCCC
151 TGTCCATAGC TTCCCTGACT TTTACACCAC CCCAACTCCC AATCTGAGGG
201 ACTGGGAGGT GTGACGCAGG AGAAACTATA TAGGACTCTT GGGAGAAGAC
251 TATAGAGTTG GCAAGTGATT GCGCCCCAGT AATTCCAAC TGTGGTAGCAC
301 AAGTCTGGCT CCACACCAAC CCAATCCAAA ACTGACAAGG ACATTTTGCA
351 AAAAATGAAA GTGGCATTG TCTGATCCAG CTCTGGCATG GCTAGAGATG
401 AGTCTTAAAC TGTGGCTTA TAACTGGCC TGAGCAACAG AAGAGGATGG
451 CCCAGAGTAA AGTGTCATCA TCTGTTACA AGGCATGCTC CCCTAGAAGT
501 TCATGCTAAA GAAGTGCCAT GGAGGCAGCA GGACAAAGTA CAGGCTAGGT
551 GGAGTCAAGC CAGGCCTAGT GCCACAGAGC AAGAGAGCAG TCTCTGACTA
601 GTAGTTAAGG GGGAAGAAAG AAAAATATTC TTCCAATTGC TTTCCAGTTC
651 TCCTTTAGGG ACAGCTTAGA ATTATTTGCA CTATTGAGTC TTCATGTTCC
701 CACTTCAAAA CAAATAGATG CTCTGAAAGC AACTGGCTT GAAATGGTGA
751 CACTGTCCCA CAAGCCACCA GACAATGGCA GTGTTAGAA CTACCTGTAT
801 ATGTATATAC CTG
```

Fig. 5e

Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Schimpanzen

```

1  TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCCT
51  CCCGCCCCAAA CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCGACAGAGC
101 AGTTGAGAGG ACACTCCCGT TTTCGGTGCC ATCAGTGCCC CGTCTACAGC
151 TCCCCCAGCT CCCCCCACCT CCCCCACTCC CAACCACGTT GGGACAGGGA
201 GGTGTGAGGC AGGAGAGACA GTTGGATTCT TTAGAGAAGA TGGATATGAC
251 CAGTGGCTAT GGCCTGTGTG ATCCCACCCG TGGTGGCTCA AGTCTGGCCC
301 CACACCAGCC CCAATCCAAA ACTGGCAAGG ACGCTTCACA GGACAGGAAA
351 GTGGCACCTG TCTGCTCCAG CTCTGGCATG GCTAGGAGGG GGGAGTCCCT
401 TGAACTACTG GGTGTAGACT GGCCTGAACC ACAGGAGAGG ATGGCCCAGG
451 GTGAGGTGGC GTGGTCCATT CTCAAGGGAC GTCCTCCAAC GGGTGGCGCT
501 AGAGGCCATG GAGGCAGTAG GACAAGGCGC AGGCAGGCTG GCCCGGGGTC
551 AGGCCGGGCA GAGCACAGCG GGGTGAGAGG GATTCCTAAT CACTCAGAGC
601 AGTCTGTGAC TTAGTGAGACA GGGGAGGGGG CAAAGGGGGA GGAGAAGAAA
651 ATGTTCTTCC AGTTACTTTC CAATTCTCCT TTAGGGACAG CTTAGAATTA
701 TTTGCACTAT TGAGTCTTCA TGTTCCCACT TCAAAACAAA CAGATGCTCT
751 GAGAGCAAAC TGGCTTGAAT TGGTGACATT TAGTCCCTCA AGCCACCAGA
801 TGTGACAGTG TTGAGAACTA CCTGGATTG TATATATACC TG

```

Fig. 5f

## SEQUENZPROTOKOLL

## (1) ALLGEMEINE ANGABEN:

## (i) ANMELDER:

- (A) NAME: Deutsches Krebsforschungszentrum
- (B) STRASSE: Im Neuenheimer Feld 280
- (C) ORT: Heidelberg
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 69120

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Modular aufgebaute RNA-Moleküle mit  
zwei Sequenzbereichstypen

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 8

## (iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(v) DATEN DER JETZIGEN ANMELDUNG: noch nicht bekannt

## (v) DATEN DER VORANMELDUNG:

ANMELDENUMMER: DE 19828624.4  
DATUM DER VORANMELDUNG: 26-Jun-1998

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8422 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: nicht bekannt
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

CTTAGAGTTT CGTGGCTTCA GGGTGGGAGT AGTTGGAGCA TTGGGGATGT TTTTCTTACC	60
GACAAGCACA GTCAGGTTGA AGACCTAACC AGGGCCAGAA GTAGCTTTGC ACTTTTCTAA	120
ACTAGGCTCC TTCAACAAGG CTTGCTGCAG ATACTACTGA CCAGACAAGC TGTTGACCAG	180
GCACCTCCCC TCCCGCCCCA ACCTTTCCCC CATGTGGTCG TTAGAGACAG AGCGACAGAG	240
CAGTTGAGAG GACACTCCCG TTTTCGGTGC CATCAGTGCC CCGTCTACAG CTCCCCCAGC	300
TCCCCCACC TCCCCACTC CCAACCACGT TGGGACAGGG AGGTGTGAGG CAGGAGAGAC	360
AGTTGGATTTC TTTAGAGAAG ATGGATATGA CCAGTGGCTA TGGCCTGTGC GATCCCACCC	420
GTGGTGGCTC AAGTCTGGCC CCACACCAGC CCAATCCAA AACTGGCAAG GACGCTTCAC	480
AGGACAGGAA AGTGGCACCT GTCTGCTCCA GCTCTGGCAT GGCTAGGAGG GGGGAGTCCC	540
TTGAACTACT GGGTGTAGAC TGGCCTGAAC CACAGGAGAG GATGGCCCAG GGTGAGGTGG	600
CATGGTCCAT TCTCAAGGGA CGTCCTCCAA CGGGTGGCGC TAGAGGCCAT GGAGGCAGTA	660

GGACAAGGTG	CAGGCAGGCT	GGCCTGGGGT	CAGGCCGGGC	AGAGCACAGC	GGGGTGAGAG	720
GGATTCCCTAA	TCCTCAGAG	CAGTCTGTGA	CTTAGTGAGC	AGGGGAGGGG	GCAAAGGGGG	780
AGGAGAAGAA	AATGTTCTTC	CAGTTACTTT	CCAATTCTCC	TTTAGGGACA	GCTTAGAATT	840
ATTTGCACTA	TTGAGTCTTC	ATGTTCCAC	TTCAAAACAA	ACAGATGCTC	TGAGAGCAAA	900
CTGGCTTGAA	TTGGTGACAT	TTAGTCCCTC	AAGCCACCAG	ATGTGACAGT	GTTGAGAACT	960
ACCTGGATTT	GTATATATAC	CTGCGCTTGT	TTTAAAGTGG	GCTCAGCACA	TAGGGTTCCC	1020
ACGAAGCTCC	GAAACTCTAA	GTGTTTGCTG	CAATTTTATA	AGGACTTCCT	GATTGGTTTC	1080
TCTTCTCCCC	TTCCATTTCT	GCCTTTTGTT	CATTTTCATCC	TTTCACTTCT	TTCCCTTCCT	1140
CCGTCCCTCCT	CCTTCCTAGT	TCATCCCTTC	TCTTCCAGGC	AGCCGCGGTG	CCCAACCACA	1200
CTTGTCGGCT	CCAGTCCCCA	GAACTCTGCC	TGCCCTTTGT	CCTCCTGCTG	CCAGTACCAG	1260
CCCCACCCTG	TTTTGAGCCC	TGAGGAGGCC	TTGGGCTCTG	CTGAGTCCAA	CCTGGCCTGT	1320
CTGTGAAGAG	CAAGAGAGCA	GCAAGGTCTT	GCTCTCCTAG	GTAGCCCCCT	CTTCCCTGGT	1380
AAGAAAAGC	AAAAGGCATT	TCCCACCCTG	AACAACGAGC	CTTTTCACCC	TTCTACTCTA	1440
GAGAAGTGGA	CTGGAGGAGC	TGGGCCCGAT	TTGGTAGTTG	AGGAAAGCAC	AGAGGCCTCC	1500
TGTGGCCTGC	CAGTCATCGA	GTGGCCCAAC	AGGGGCTCCA	TGCCAGCCGA	CCTTGACCTC	1560
ACTCAGAAGT	CCAGAGTCTA	GCGTAGTGCA	GCAGGGCAGT	AGCGGTACCA	ATGCAGAACT	1620
CCCAAGACCC	GAGCTGGGAC	CAGTACCTGG	GTCCCCAGCC	CTTCTCTGC	TCCCCCTTTT	1680
CCCTCGGAGT	TCTTCTTGAA	TGGCAATGTT	TTGCTTTTGC	TCGATGCAGA	CAGGGGGCCA	1740
GAACACCACA	CATTTCACTG	TCTGTCTGGT	CCATAGCTGT	GGTGTAGGGG	CTTAGAGGCA	1800
TGGGCTTGCT	GTGGGTTTTT	AATTGATCAG	TTTTTCATGTG	GGATCCCATC	TTTTTAACCT	1860
CTGTTCAAGG	AGTCCTTATC	TAGCTGCATA	TCTTCATCAT	ATTGGTATAT	CCTTTTCTGT	1920
GTTTACAGAG	ATGTCTCTTA	TATCTAAATC	TGTCCAACCTG	AGAAGTACCT	TATCAAAGTA	1980
GCAAATGAGA	CAGCAGTCTT	ATGCTTCCAG	AAACACCCAC	AGGCATGTCC	CATGTGAGCT	2040
GCTGCCATGA	ACTGTCAAGT	GTGTGTTGTC	TTGTGTATTT	CAGTTATTGT	CCCTGGCTTC	2100
CTTACTATGG	TGTAATCATG	AAGGAGTGAA	ACATCATAGA	AACTGTCTAG	CACTTCCTTG	2160
CCAGTCTTTA	GTGATCAGGA	ACCATAGTTG	ACAGTTCCAA	TCAGTAGCTT	AAGAAAAAAC	2220
CGTGTTTGTC	TCTTCTGGAA	TGGTTAGAAG	TGAGGGAGTT	TGCCCCGTTC	TGTTTGTAGA	2280
GTCTCATAGT	TGGACTTTCT	AGCATATATG	TGTCCATTTT	CTTATGCTGT	AAAAGCAAGT	2340
CCTGCAACCA	AACTCCCATC	AGCCCAATCC	CTGATCCCTG	ATCCCTTCCA	CCTGCTCTGC	2400
TGATGACCCC	CCCAGCTTCA	CTTCTGACTC	TTCCCCAGGA	AGGGAAGGGG	GGTCAGAAGA	2460
GAGGGTGAGT	CCTCCAGAAC	TCTTCCTCCA	AGGACAGAAG	GCTCCTGCCC	CCATAGTGCC	2520
CTCGAACTCC	TGGCACTACC	AAAGGACACT	TATCCACGAG	AGCGCAGCAT	CCGACCAGGT	2580
TGTCACTGAG	AAGATGTTTA	TTTTGGTCAG	TTGGGTTTTT	ATGTATTATA	CTTAGTCAAA	2640
TGTAATGTGG	CTTCTGGAAT	CATTGTCCAG	AGCTGCTTCC	CCGTCACCTG	GGCGTCATCT	2700

GGTCTGGTA	AGAGGAGTGC	GTGGCCCACC	AGGCCCCCCT	GTCACCCATG	ACAGTTCATT	2760
CAGGGCCGAT	GGGGCAGTCG	TGGTTGGGAA	CACAGCATTT	CAAGCGTCAC	TTTATTTTCAT	2820
TCGGGCCCCA	CCTGCAGCTC	CCTCAAAGAG	GCAGTTGCCC	AGCCTCTTTC	CCTTCCAGTT	2880
TATTCCAGAG	CTGCCAGTGG	GGCCTGAGGC	TCCTTAGGGT	TTTCTCTCTA	TTTCCCCCTT	2940
TCTTCCTCAT	TCCCTCGTCT	TTCCCAAAGG	CATCACGAGT	CAGTCGCCTT	TCAGCAGGCA	3000
GCCTTGGCGG	TTTATCGCCC	TGGCAGGCAG	GGGCCCTGCA	GCTCTCATGC	TGCCCCCTGCC	3060
TTGGGGTCAG	GTTGACAGGA	GGTTGGAGGG	AAAGCCTTAA	GCTGCAGGAT	TCTCACCAGC	3120
TGTGTCCGGC	CCAGTTTTCG	GGTCTGACCT	CAATTTCAAT	TTTGTCTGTA	CTTGAACATT	3180
ATGAAGATGG	GGGCCTCTTT	CAGTGAATTT	GTGAACAGCA	GAATTGACCG	ACAGCTTTCC	3240
AGTACCCATG	GGGCTAGGTC	ATTAAGGCCA	CATCCACAGT	CTCCCCCACC	CTTGTTCAG	3300
TTGTTAGTTA	CTACCTCCTC	TCCTGACAAT	ACTGTATGTC	GTCGAGCTCC	CCCCAGGTCT	3360
ACCCCTCCCG	GCCCTGCCTG	CTGGTGGGCT	TGTCATAGCC	AGTGGGATTG	CCGGTCTTGA	3420
CAGCTCAGTG	AGCTGGAGAT	ACTTGGTCAC	AGCCAGGCGC	TAGCACAGCT	CCCTTCTGTT	3480
GATGCTGTAT	TCCCATATCA	AAAGGCACAG	GGGACACCCA	GAAACGCCAC	ATCCCCCAAT	3540
CCATCAGTGC	CAAAC TAGCC	AACGGCCCCA	GCTTCTCAGC	TCGCTGGATG	GCGGAAGCTG	3600
CTACTCGTGA	GCGCCAGTGC	GGGTGCAGAC	AATCTTCTGT	TGGGTGGCAT	CATTCCAGGC	3660
CCGAAGCATG	AACAGTGCAC	CTGGGACAGG	GAGCAGCCCC	AAATTGTCAC	CTGCTTCTCT	3720
GCCCAGCTTT	TCATTGCTGT	GACAGTGATG	GCGAAAGAGG	GTAATAACCA	GACACAAACT	3780
GCCAAGTTGG	GTGGAGAAAG	GAGTTTCTTT	AGCTGACAGA	ATCTCTGAAT	TTTAAATCAC	3840
TTAGTAAGCG	GCTCAAGCCC	AGGAGGGAGC	AGAGGGATAC	GAGCGGAGTC	CCCTGCGCGG	3900
GACCATCTGG	AATTGGTTTA	GCCCAAGTGG	AGCCTGACAG	CCAGAACTCT	GTGTCCCCCG	3960
TCTAACCACA	GCTCCTTTTC	CAGAGCATTC	CAGTCAGGCT	CTCTGGGCTG	ACTGGGCCAG	4020
GGGAGGTAC	AGGTACCAGT	TCTTTAAGAA	GATCTTTGGG	CATATACATT	TTTAGCCTGT	4080
GTCATTGCC	CAAAATGGATT	CCTGTTTCAA	GTTACACCT	GCAGATTCTA	GGACCTGTGT	4140
CCTAGACTTC	AGGGAGTCAG	CTGTTTCTAG	AGTTCCTACC	ATGGAGTGGG	TCTGGAGGAC	4200
CTGCCCGGTG	GGGGGGCAGA	GCCCTGCTCC	CTCCGGGTCT	TCCTACTCTT	CTCTCTGCTC	4260
TGACGGGATT	TGTTGATTCT	CTCCATTTTG	GTGTCTTTCT	CTTTTAGATA	TTGTATCAAT	4320
CTTTAGAAAA	GGCATAGTCT	ACTTGTTATA	AATCGTTAGG	ATACTGCCTC	CCCCAGGGTC	4380
TAAAATTACA	TATTAGAGGG	GAAAAGCTGA	ACACTGAAGT	CAGTTCTCAA	CAATTTAGAA	4440
GGAAAACCTA	GAAAACATTT	GGCAGAAAAT	TACATTTCGA	TGTTTTTGAA	TGAATACAAG	4500
CAAGCTTTTA	CAACAGTGCT	GATCTAAAAA	TACTTAGCAC	TTGGCCTGAG	ATGCCTGGTG	4560
AGCATTACAG	GCAAGGGGAA	TCTGGAGGTA	GCCGACCTGA	GGACATGGCT	TCTGAACCTG	4620
TCTTTTGGGA	GTGGTATGGA	AGGTGGAGCG	TTCACCAGTG	ACCTGGAAGG	CCCAGCACCA	4680
CCCTCCTTCC	CAC TCTTCTC	ATCTTGACAG	AGCCTGCCCC	AGCGCTGACG	TGTCAGGAAA	4740



ACACCCAGGG	AACTAGGAAG	GCACTTCTGC	CTGAGGGGCA	GCCTGCCTTG	CCCACTCCTG	4800
CTCTGCTCGC	CTCGGATCAG	CTGAGCCTTC	TGAGCTGGCC	TCTCACTGCC	TCCCCAAGGC	4860
CCCCTGCCTG	CCCTGTCAGG	AGGCAGAAGG	AAGCAGGTGT	GAGGGCAGTG	CAAGGAGGGA	4920
GCACAACCCC	CAGCTCCCGC	TCCGGGCTCC	GACTTGTGCA	CAGGCAGAGC	CCAGACCCTG	4980
GAGGAAATCC	TACCTTTGAA	TTCAAGAACA	TTTGGGGAAT	TTGGAAATCT	CTTTGCCCCC	5040
AAACCCCCAT	TCTGTCCTAC	CTTTAATCAG	GTCCTGCTCA	GCAGTGAGAG	CAGATGAGGT	5100
GAAAAGGCCA	AGAGGTTTGG	CTCCTGCCCA	CTGATAGCCC	CTCTCCCCGC	AGTGTTTGTG	5160
TGTCAAGTGG	CAAAGCTGTT	CTTCCTGGTG	ACCCTGATTA	TATCCAGTAA	CACATAGACT	5220
GTGCGCATAG	GCCTGCTTTG	TCTCCTCTAT	CCTGGGCTTT	TGTTTTGCTT	TTTAGTTTGT	5280
CTTTTAGTTT	TTCTGTCCCT	TTTATTTAAC	GCACCGACTA	GACACACAAA	GCAGTTGAAT	5340
TTTTATATAT	ATATCTGTAT	ATTGCACAAT	TATAAACTCA	TTTTGCTTGT	GGCTCCACAC	5400
ACACAAAAAA	AGACCTGTTA	AAATTATACC	TGTTGCTTAA	TTACAATATT	TCTGATAACC	5460
ATAGCATAGG	ACAAGGGAAA	ATAAAAAAAG	AAAAAAAAGA	AAAAAAAACG	ACAAATCTGT	5520
CTGCTGGTCA	CTTCTTCTGT	CCAAGCAGAT	TCGTGGTCTT	TTCTTCGCTT	CTTTCAAGGG	5580
CTTTCCTGTG	CCAGGTGAAG	GAGGCTCCAG	GCAGCACCCA	GGTTTTGCAC	TCTTGTTTCT	5640
CCCGTGCTTG	TGAAAGAGGT	CCCAAGGTTT	TGGGTGCAGG	AGCGCTCCCT	TGACCTGCTG	5700
AAGTCCGGA	CGTAGTCGGC	ACAGCCTGGT	CGCCTTCCAC	CTCTGGGAGC	TGGAGTCCAC	5760
TGGGGTGGCC	TGACTCCCCC	AGTCCCCCTC	CCGTGACCTG	GTCAGGGTGA	GCCCATGTGG	5820
AGTCAGCCTC	GCAGGCCTCC	CTGCCAGTAG	GGTCCGAGTG	TGTTTCATCC	TTCCCACTCT	5880
GTCGAGCCTG	GGGGCTGGAG	CGGAGACGGG	AGGCCTGGCC	TGTCTCGGAA	CCTGTGAGCT	5940
GCACCAGGTA	GAACGCCAGG	GACCCAGAAA	TCATGTGCGT	CAGTCCAAGG	GGTCCCCTCC	6000
AGGAGTAGTG	AAGACTCCAG	AAATGTCCCT	TTCTTCTCCC	CCATCCTACG	AGTAATTGCA	6060
TTTGCTTTTG	TAATTCTTAA	TGAGCAATAT	CTGCTAGAGA	GTTTAGCTGT	AACAGTTCTT	6120
TTTGATCATC	TTTTTTTAA	AATTAGAAAC	ACCAAAAAAA	TCCAGAAACT	TGTTCTTCCA	6180
AAGCAGAGAG	CATTATAATC	ACCAGGGCCA	AAAGCTTCCC	TCCCTGCTGT	CATTGCTTCT	6240
TCTGAGGCCT	GAATCCAAAA	GAAAAACAGC	CATAGGCCCT	TTCACTGGCC	GGGCTACCCG	6300
TGAGCCCTTC	GGAGGACCAG	GGCTGGGGCA	GCCTCTGGGC	CCACATCCGG	GGCCAGCTCC	6360
GGCGTGTGTT	CAGTGTTAGC	AGTGGGTCAT	GATGCTCTTT	CCCACCCAGC	CTGGGATAGG	6420
GGCAGAGGAG	GCGAGGAGGC	CGTTGCCGCT	GATGTTTGGC	CGTGAACAGG	TGGGTGTCTG	6480
CGTGCGTCCA	CGTGCGTGTT	TTCTGACTGA	CATGAAATCG	ACGCCCGAGT	TAGCCTCACC	6540
CGGTGACCTC	TAGCCCTGCC	CGGATGGAGC	GGGGCCACCC	CGGTTCAAGT	TTTCTGGGGA	6600
GCTGGACAGT	GGAGTGCAAA	AGGCTTGCAG	AACTTGAAGC	CTGCTCCTTC	CCTTGCTACC	6660
ACGGCCTCCT	TTCCGTTTGA	TTTGTCACTG	CTTCAATCAA	TAACAGCCGC	TCCAGAGTCA	6720
GTAGTCAATG	AATATATGAC	CAAATATCAC	CAGGACTGTT	ACTCAATGTG	TGCCGAGCCC	6780

TTGCCCATGC	TGGGCTCCCG	TGTATCTGGA	CACTGTAACG	TGTGCTGTGT	TTGCTCCCCT	6840
TCCCCTTCCT	TCTTTGCCCT	TTACTTGTCT	TTCTGGGGTT	TTTCTGTTTG	GGTTTGCTTT	6900
GGTTTTTATT	TCTCCTTTTG	TGTTCCAAAC	ATGAGGTTCT	CTCTACTGGT	CCTCTTAACT	6960
GTGGTGTTGA	GGCTTATATT	TGTGTAATTT	TTGGTGGGTG	AAAGGAATTT	TGCTAAGTAA	7020
ATCTCTTCTG	TGTTTGAACT	GAAGTCTGTA	TTGTAACAT	GTTTAAAGTA	ATTGTTCCAG	7080
AGACAAATAT	TTCTAGACAC	TTTTTCTTTA	CAAACAAAAG	CATTCGGAGG	GAGGGGGATG	7140
GTGACTGAGA	TGAGAGGGGA	GAGCTGAACA	GATGACCCCT	GCCCAGATCA	GCCAGAAGCC	7200
ACCCAAAGCA	GTGGAGCCCA	GGAGTCCCAC	TCCAAGCCAG	CAAGCCGAAT	AGCTGATGTG	7260
TTGCCACTTT	CCAAGTCACT	GCAAAACCAG	GTTTTGTTC	GCCCAGTGGG	TTCTTGTTTT	7320
GCTTCCCCTC	CCCCCGAGAT	TATTACCACC	ATCCCGTGCT	TTTAAGGAAA	GGCAAGATTG	7380
ATGTTTCCTT	GAGGGGAGCC	AGGAGGGGAT	GTGTGTGTGC	AGAGCTGAAG	AGCTGGGGAG	7440
AATGGGGCTG	GGCCACCCA	AGCAGGAGGC	TGGGACGCTC	TGCTGTGGGC	ACAGGTCAGG	7500
CTAATGTTGG	CAGATGCAGC	TCTTCCTGGA	CAGGCCAGGT	GGTGGGCATT	CTCTCTCCAA	7560
GGTGTGCCCC	GTGGGCATTA	CTGTTTAAGA	CACTTCCGTC	ACATCCCACC	CCATCCTCCA	7620
GGGCTCAACA	CTGTGACATC	TCTATTCCCC	ACCCTCCCCT	TCCCAGGGCA	ATAAAATGAC	7680
CATGGAGGGG	GCTTGCACTC	TCTTGCTGT	CACCCGATCG	CCAGCAAAAC	TTAGATGTGA	7740
GAAAACCCCT	TCCCATTCCA	TGGCGAAAAC	ATCTCCTTAG	AAAAGCCATT	ACCCTCATTA	7800
GGCATGGTTT	TGGGCTCCCA	AAACACCTGA	CAGCCCCCTC	CTCCTCTGAG	AGGCGGAGAG	7860
TGCTGACTGT	AGTGACCATT	GCATGCCGGG	TGCAGCATCT	GGAAGAGCTA	GGCAGGGTGT	7920
CTGCCCCCTC	CTGAGTTGAA	GTCATGCTCC	CCTGTGCCAG	CCCAGAGGCC	GAGAGCTATG	7980
GACAGCATTG	CCAGTAACAC	AGGCCACCCCT	GTGCAGAAGG	GAGCTGGCTC	CAGCCTGGAA	8040
ACCTGTCTGA	GGTTGGGAGA	GGTGCACTTG	GGGCACAGGG	AGAGGCCGGG	ACACACTTAG	8100
CTGGAGATGT	CTCTAAAAGC	CCTGTATCGT	ATTCACCTTC	AGTTTTTTGTG	TTTTGGGACA	8160
ATTACTTTAG	AAAATAAGTA	GGTCGTTTTA	AAAACAAAAA	TTATTGATTG	CTTTTTTGTA	8220
GTGTTTCAGAA	AAAAGGTTCT	TTGTGTATAG	CCAAATGACT	GAAAGCACTG	ATATATTTAA	8280
AAACAAAAGG	CAATTTATTA	AGGAAATTTG	TACCATTTC	GTAAACCTGT	CTGAATGTAC	8340
CTGTATACGT	TTCAAAAACA	CCCCCCCCC	ACTGAATCCC	TGTAACCTAT	TTATTATATA	8400
AAGAGTTTGC	CTTATAAATT	TA				8422

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8464 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: nicht bekannt
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

CTTAGAGTTT	CGTGGCTTCG	GGGTGGGAGT	AGTTGGAGCA	TTGGGATGTT	TTTCTTACCG	60
ACAAGCACAG	TCAGGTTGAA	GACCTAACCA	GGGCCAGAAG	TAGCTTTGCA	CTTTTCTAAA	120
CTAGGCTCCT	TCAACAAGGC	TTGCTGCAGA	TACTACTGAC	CAGACAAGCT	GTGACCAGG	180
CACTCCCCC	AACAATATCC	TCCCTCTTCC	CCCCCCCCAC	CCCCGCCCCG	TGTGCTCGTT	240
AGGGCAATTG	AAAGGACACT	CCCATTTTTG	GTGCCATTGA	TGCCCTGTCC	ATAATAGCTT	300
CCCTGACTTT	TACACCACCC	CAACTCCCAA	TCTGAAGGAC	TGGGAGGTGT	GATGCAGGAG	360
AAACTATGGG	ACTCTTGGGA	GAAGACTATG	GAGTTGGCCA	GTGATTAAGG	CCCACTAATT	420
CCAACTGTGG	TAGCACAGAT	CTGGCTCCAC	ATCAACCCAA	TCCAAAACCTG	ACAAGGATAT	480
TTTGCAAAAA	AAGAAAGTGG	CACCTGTCTG	ATCCAGCTCT	GACATGGCTA	GAGGTGAGTC	540
CTAAACTGAT	GGCTTATAAA	CTAGCCTGAG	CCACAGAAGA	GTATGGCCCA	GAGTGAAGTG	600
TCATCATCTG	TTCACAAGGC	ATGCTCCCTT	AGAAGATAAT	GCTAAAGAGG	TGCCATGGAG	660
GCAGCAGGAC	AAAGTACAGG	CAGGCTAGGT	GGAGTCAAGC	CAGGCCTAGT	GCCACAGAAC	720
AAGAGAGCAG	TCTGACTAGT	AATTAAGAGG	GAAGAAAGGA	AAATATTCTT	CCAATTACTT	780
TCCAGTTCTC	CTTTAGGGAC	AGCTTAGAAT	TATTTGCACT	ATTGAGTCTT	CATGTTCCCA	840
CTTCAAAACA	AACAGATGCT	CTGAAAGCAA	ACTGGCTTGA	AATGGTGACA	CTGTCCCACA	900
AGCCACCAGA	CATGGCAGTG	TTCAGAACTA	CCTGTATCTG	TATATACCTG	CGCTTGTTTT	960
AAAGTGGGCT	CAGCACATAG	GATTCCCAAG	AAGCTCCGAA	ACTCTAAGTG	TTTGCTGCAA	1020
TTTTTATAAGG	ACTTCCTGAT	TGCTTTCTCT	CTCGTCCTTC	CATTTCTTCC	TTCTTCCAT	1080
TTCATGCTTT	CATTTCTTCC	CCTAGCTTCT	AGTTGTTTCT	TCTGTTCCAG	GCAGCTGCAG	1140
TGCTGAACCA	CATGGTTACC	TAACAGCAGT	CAGCTGCAGC	CCTAGGATTC	TTCTTGCCCT	1200
TTAACTTCCC	ATTGCCAGTG	CCAGGTATCA	TATTTAACCT	TGAGCAAGAG	CTGGGCTCTT	1260
TTGAGCCCTC	CCTAACCTCT	GTGAAGAAGA	ACAAGAAGGT	AGGAAGCTCT	TGCTCTTGCT	1320
AAGAAAAATG	TCAAAAGGCT	TTCAGACCTT	AAACAATGAG	CCTTTTCACC	TTTTACTCTA	1380
GAAAAGTGGG	CTAGAAAATC	TGGGTCACAT	TGGGTAGCTG	AAGGAGATAC	AGAGGCCCTT	1440
ATGGCCTGCC	AGAGTCGTTG	CATGGCCCAA	CAGGGGCTCC	ATGCCCACTA	CCCTTGACCC	1500
TACTCAGAAA	TCTAATGTCA	TACTTAGTGT	GGGCAGGGGA	CCTGTCAGGA	CAGATGCAGA	1560
CCTAAGCAGG	GAGTGACACC	AGGGCCCTTG	GCCCTTCTTC	TGACAAACAT	ACACATCCCA	1620
AGTCTTTTTT	TAGTGGAATT	CTTAACCTCT	TGCTCACTGG	GGACTGGGAA	GCATCAGCAC	1680
ATCCCATATT	TCAAACCTCT	CTCCATAAGT	ACAGTGGTGA	ATTTTATAGA	CTTGACTTTG	1740
CTGTGGGGTT	TTAATTGGTC	AGTTTTAATT	TGGGATCCCA	AAGTTTTAAC	CTCCATTTCAG	1800
GAAGTCCTTA	TCTAGCTGCA	TATCTTCATC	ATATTGGTAT	ATCCTTTTCT	GTGTTTACAG	1860

AGATGTCTCA	TATCTATCGA	AATCTGTCTG	AGAAGTACCT	TATCAAAGTA	GCAAATGAGA	1920
CAGCAGTCTT	ATGCTTCCAG	AAACACCCAC	AGGCACGTCC	CATGTGAGCT	GCTGCCATGA	1980
ACTGTGAGT	GTGTATTGTC	TTGTGTATTT	TCGTTAACGT	TCCCCAGCTT	CCTTCCTGCG	2040
GTGTAATCAT	GGAAGAGTGA	AACATCATAG	AAATCGTCTA	GCACTTCCTG	GCCAGTCCTT	2100
AGTGATCAGG	AACCGTAGTT	GACAGTTCCA	ATTGATAGCT	TAAGATAAAA	CCATGTTTGT	2160
CTCTTATGGA	ATGGTTAGAA	CTAAGTGAGA	GATCTTGCCC	CATTCTGTTT	GCCGAATCAT	2220
AGTTGGACTT	TTAGTGTATT	TGTATCCATT	TCCTTGTGCT	ATAAAAGCAA	ACCCTGCAAC	2280
CAGCTTTCTG	TCAGGCAGTC	CTTTTGCCTG	CTCTGCTTTT	GATCCTCTTA	GTCTTGCTTC	2340
TGGTTCCTCC	CTGGAGAGGG	AGGAGGGGTC	AGAAGAGGAA	TTCTGGAGGA	TCCAGGATAT	2400
GTCCTTCTGA	ACTCCTGCTT	CTTCCAGTGA	CAAAAGGCCC	CTACTGCCCC	ACCCCAACCT	2460
GCCCCATGCA	CTCCTCTAGG	ACACCTTTCC	ATACTTTTCA	CAACACCTAG	CCAGGTTGAC	2520
ACCAAGTTGT	TTATTGTGGT	CTGCTTGGA	TTTTACCTGT	TAGGCTTACT	TAGTCCAATC	2580
AAATGGACTC	CAAGTTGGGT	ATCCCTCATC	TTTGGAAGAC	AACCTAGGCT	GATTAGATAT	2640
TTACTTTTGG	GATTGCAGCA	CTTTGGGTGC	CGTTTTTCTT	TTACTTGGGT	TTTATCTGCA	2700
GCTCCCTCAC	CACCACCACC	ACCCCCCACT	TACCTGTATG	TAGAACTGAT	TTCAAAACTG	2760
CAGGTGGTGG	TAAGTGCAGC	TTCTTAGGGT	TTTCTTCACT	TCTTGCTTCT	TTCCCCATTC	2820
CCTCATCCAC	AAATAAGGGC	ATCACAAGTC	AGTCTCCTTT	AAGCAGGCAG	CTTTGGTGGG	2880
GTTTTTCCCC	TGGAAGCCAG	GGACCCTGTC	AGGCTGCCTC	TGCCTTGTGG	TCAGGTTGAC	2940
AGGAGGTTGG	AGGGAAGAGC	CTTAAGTCAT	GGGATTCTCA	CCAGCTGTGT	CTGGCTCAGA	3000
CCTGGAATGT	GACCTTTATT	TTGTTGTATT	TGAACATTGT	AAAGTGTGGG	TGGTACCTTA	3060
AACTGAATAT	GTGAAGAATC	CAGAAACTGA	CCAACAGCTT	TCAGATACCT	GGGGCTAGGT	3120
CACTAAGGTC	ACATCCAGTC	TTCCCTACCC	TGTTCTAGTT	GTTAGCTACT	ACCTCTCCCA	3180
GATAGATTGC	TGTATATCCT	CCAACTATGA	TCATCCTGGC	CCAAGCTTGC	CTGTTCTTGA	3240
GTCTGTCTTA	ACCAGTGGA	CTGCTGCCCT	TGGTGTGCAG	TGAGTTGAGG	ACTCTTGGTC	3300
ACAGCCAGGC	TCTAGTAGTA	CAGCTCCTTT	CTGCTGGTGC	TGTATTTCCA	TATCAAAAGG	3360
CACAGGGGAG	ATCTAGAAAT	GCCATCTCCC	CCAGTCCATC	AGTGCCAAAC	AAGCCCATGA	3420
TCCCAGCATG	GGTACAGACA	ACTCTGTTCA	GTGCTATCAC	AACAGACTAG	AGGCCATGAA	3480
CATTGGACGT	GGGAACCAGA	GCAACCCGAA	TTGCTGCTGC	TTTATTCAGC	TTTCCGTTGC	3540
TCTGACAATG	ATAAAACAAG	GCAGTAACCT	AAAACAGACT	GCCAGGTTTG	GCAGAGAAAAG	3600
GAAATTCCCTT	AGCTGACAGC	ACCTCTGGAT	TTTAAATAGG	TTGTAATAAG	TGGCTCAAAC	3660
CCATCCAGGA	AAAAGCAAAA	GGGTTAGAAC	TGACCAGATG	AGACCAGCCT	GATTTTCATGC	3720
AGCCCCAATG	GAGTCCAGCT	GTCTGAACTC	TGCAGCACTT	CTCTACTACA	GTCTCCTAGA	3780
GCATTCCAGC	CAGGCTCTTC	AGGCTGAGGA	GACATCACAG	GTGCCAGTTC	TTCAAGAAGA	3840
CTTTTGTGCA	TCAGTTCATA	GCCTATATCT	TTGCCCAAGA	TTGTAGATTC	AGGTTAACAC	3900

TACAGATTCT	AGGGCAGATG	ACTGAGACTC	AGAAAAAAG	CCCCTGTGGA	CTGTGGTATA	3960
GCGAAGTACA	AAAAGTGAAG	GGGGCTAGGG	CAGATGCCGC	ATGCCTCATG	CCAGAGCCAA	4020
GCCCTCTGCT	CCATCCACAT	CCTTTTCTGG	CTCCTTCTTC	CTGCTCTCTG	CTTCAGTGAA	4080
CCAGCCCCAC	TCTGAAGAGA	TTTGTGATT	CTCTCCATTT	TTATGTCTTT	CTCTTTTAGG	4140
TACTATATAG	AAAAGGCTTA	GTCTAATTGT	TATAAATTGC	TAGAATACTG	CCTCCCCCAG	4200
GGTCTAAAAA	TATATGCTAA	AGGGGAAAAAC	TTGAACACTG	AAACCAGTTC	TGAACAATTT	4260
AGAAGGAAAA	CCTTGAAAAAC	ATTTAACAAA	AAATTATATT	TTAATGTTTA	TGAATAAGAG	4320
GAGGCTTTTG	AAAAAATGTT	GATCTATAAA	TACTTACTTT	AGGCCTGAGG	TGCTAATGA	4380
GTGAACTGAG	CAATGGGAAC	TCAAGGCTGA	AGCCTCCTGC	ATCAGAGGAG	GTAGAACCAG	4440
GAGCCTCTTG	AGATTTGAGG	TGTTTTAGCA	TTGGAAAGCC	ACTCTTTGGG	TAGCTGGCCC	4500
CAGAAACTAC	TTCTGACCTT	GTCATTTGGA	ATGGAGGTTA	GTGGTCTGCC	AGATGCCAAA	4560
GCTGCATGAG	ACCAGCTCTT	GGTTTATCAA	TTTGAACACT	CAGTAACCTA	GAAGGCCCAG	4620
CACAAAGTGT	CTGCTCTCTT	CTTAACTGAG	CCTGCCCCAG	CACTACTGCA	CAAATTAGGG	4680
AGGGTCTACT	TCCTACAGAG	CATCCCTCCC	TGGGCCCCCT	CCCATCCTTT	GTACTCTACC	4740
TACCTGACCT	TCAGGATCTT	GGCACATACG	AAATGGCTGT	GTAGCAAGCA	CTTTGGCATG	4800
CCCTCCTAAA	CTTACCCCAG	AGCCTCTCCC	TGCTCCTTA	AGCCAGTCTG	CCTGTCTTCT	4860
GGGGAGGTGT	TAGAGCCCAT	AGAATGGAGA	GGAGAAAAGAA	AAGAGGAAGA	GGCAGGCAGG	4920
TAGTAAAAAG	GCTCTGGGAG	GAAAGACAGC	CTCCTAGGCT	TTGCACAAGC	AGGACTCAGC	4980
CCCTTGTTGG	AATAAGTGC	CATCTTGGAG	TTTAAGAACA	TTTGGACAAG	TTGCAAATGA	5040
CCTTTGCTCC	TTGCTCCTCT	CACCTTTTAT	GGGGCCCTGC	TTAGCACTGA	AAGCAAATGC	5100
GCTGAAAAGG	CAAAGAGGTT	TGGCTCCTGC	CCACTGATAG	TCCTTTCCCT	GCAGTGTTTTG	5160
TGTGTCAAGT	GGCAAAGCTG	TTCTTCCTGG	TGACTCTGAT	TAGATCCAGT	AACTTAAGAG	5220
ATTTGTATGC	ATAGGTCTGC	TTTGACTCTT	CTATTCTGGG	CTTTTGATTT	GTTTTTCAGT	5280
TTTGCTTTTA	GTTTTCTTAT	TTTTATTTTA	TGCACCAACT	AGACACACAA	AGCAGTTGAA	5340
TTTATATATA	TATATATATA	TATATATCTG	TATATTTTAC	AATTATAAAC	TCATTTTGCT	5400
TGTGACGCCA	CACACACACA	AAAAGAAAAA	CCTTTTAAAA	TTATACCTGT	TGCTTAATTA	5460
CAATATTTCT	GATAACCATA	GAGTAGGACA	AGGGAAAAAA	TTTAAAAAAA	AAAAAAAAAA	5520
AAGAAAAAAC	ACATCTGTCT	GCTGGTCACT	TCTTCAATCC	AAGCAGATCT	GTGATCTTTC	5580
CTCGCGTCTT	TCAAAGACTT	CCCTGTGCTA	AGTGAAGGAA	GCTCCAGGCT	GCACCCAGGT	5640
TTTGTGCTTT	GTTTCTCCTC	TGTTGTGAAA	GGGGCCCCAA	GATTCTGGGT	ACAGGACAGT	5700
TCATTTTCTG	ATGGGGTCAG	GAGACAAGAG	CCTCCCTTTT	ACATGCTGAC	GTACAGAACT	5760
TAGTGGGAAT	AGCCTAGTCC	CCACCTCTAG	GGATGGGGAG	CTAGCATGCA	TGGGGGTGAC	5820
CCAACCTCCT	CCACCTTTCC	CTGGCCAGGA	AGAGCCTGTG	TACAGTAAGT	CTGACAAGCT	5880
TTCCCCAGTT	AGCAGGGCTC	AGAGCATTTA	AAAACCCTCC	AACTTTTGCT	GAGTCTAGGG	5940

ACTAGAGAGA	AGATAGAAGA	TTTGGTCTAT	CTCCAAGGTG	TGTAAGCTGT	ACCAGGTAGA	6000
ATGCCAGGGA	CCCCAGAACC	ACATCCAACA	GCCCAATGGG	TCTCCTCCAG	AAAGTAGTGA	6060
AGACTCCAGA	AACATCCCTT	TCTCTTCTCC	CTGCTCCCAT	GAGTAACTGC	ATTTGCTTTT	6120
GTAATCCTTA	ATGAGCATT	TCTGCTAAAA	AAAAAAAAAT	AGCTGTAACA	GTCTTTTTTG	6180
CAAAAGGATC	ATTCTTAAAT	AATTAAAAAC	ACCCCCCCCC	CAAAAAAAG	TCCAGAACCT	6240
TGTTCTTCCA	AAGCAGAGAG	CATTATAATC	AGGGCCAAAA	TCTGTCCAC	ACCTCTACCC	6300
CATCTCCTCA	TGATTGCTGC	TTCTAAGGCC	AGAATACAGC	AAAGATATTT	GTAGGCCCTT	6360
TGGGTGACTG	GGCTACCCTT	GGAGCTCTTG	GAAGATGGGC	TGGGGAAGCC	TCTGAGACCC	6420
TATCCTAGGG	CCTTGCTCTA	GGGAGTAATC	AGTATTAGTA	GAGTGTCA	ACATTATTCC	6480
CCAGCCGGCA	TGAGATGGGG	GCAGAAGAAG	CCAAAGGGTT	GTCTCCACTG	CTACTTACTT	6540
GGCCACTGAC	AGGTAGGTGA	CCATGTATGT	CCATATGCAT	GTTTTATGGC	TGATGTGAGA	6600
TCAGCACCCA	AGTTAGCTTC	ACCTGGTGAC	CTCTAACCTT	GCCTGGATGG	AGCAGGCCAC	6660
CTGGTTCAAT	GTTTCTGGGC	AGCTGGACAA	TGGAGTGCAA	AAGGCTTACA	GAACCTGAAG	6720
CCTTTTCCTT	ACTTTGCTAG	CACGGCCTCC	TTTTCCATTT	GATTTGTCAC	TGCTTCAGTC	6780
AATAACAGCC	GCTCCAGAGT	CAGTAGTTGA	TGAATATATG	ACCAAATATC	ACCAGGACTG	6840
TTACTCAACG	TGTGCCGAGC	CCTTTCCTTG	TGCTGGGCTC	CCTGTGTACC	TGGACACTGT	6900
AATGTGTGCT	GTGTTTGCTC	TCCTTCCTCT	TCCTTCCTTG	CCCTTTCCTT	GTCTTCTGG	6960
GGTTTTTCTG	TTGGGTTTGG	TTTGGTTTTA	TTTTTCCTTT	TGTGTTCCAA	ACATGAGGTT	7020
TTCTCTACTG	GTCCTCTTTA	ACTGTGGTGT	TGAGGCTTCT	ATTTGTGTAA	TTTTTGGTGG	7080
GTGAAAGGAA	CTTTGCTAAG	TAAATCTCTT	CTGTGTTTGA	AATGAAGTCT	GTATTGTAAC	7140
TATGTTTAAA	GTAATTGTTC	CAGAGACAAA	TGCTTCTAGG	TACATTTTCA	TTACAAACAA	7200
AGCATTTGAA	GGGAGGGAAG	TGGTGAATAA	GACAAGAGGG	GCAATCTGAA	TTGATCCCTG	7260
CCCAGATCAG	CCAGAAGCTA	CCAAAAGTTA	AGCACTGGTT	TTCCATTCCA	AGTCAAGAGA	7320
CTGAAGCTGA	TGTTTTGCCA	TTTTCAAAGT	CAAAGCAAAA	CCAGCTTTTC	CACCCAATGG	7380
ATTCTTTGCT	TCTCCTTCCC	AGATTATTAC	TACTGCTGTA	ATAATCTAGG	AGTGCCAGGA	7440
GGGAAAGGAG	TATTAACACA	GAGCTGTGCT	CACTGAGTAT	GGAAAGGCTT	GGTCTGAGTT	7500
TTCAGGAGGA	TGACCCACTG	TGGACATGGG	GAGAAGACAG	AAGATAAATT	AGCCGCTCCC	7560
TGCCTAAGAT	ACCTCTTAAT	AGATAAGTCA	AGGCCATGGA	CATTATTGTC	TACAAGGCAT	7620
GTTTCAAAGA	CATGACCAGT	CAGGACACTT	CTGTCATACT	CCATGTTGCC	CCCTAGTACA	7680
CAGTACTAAT	CTGATATCTC	TGTTCCCGCC	ATGCCCTGGGG	GATAAAATGA	TAGCAGAGAC	7740
TCCTTTTCCTT	CAATGTGATC	TAATTCCCAA	CAAATCTGG	GCCTGAGATA	CCACCTGTTT	7800
CTATGGCAAA	CATCCTCAGT	AAAGTGTTAT	TCTCATTGCA	GATTGTTCCA	GCCTAATGTA	7860
AGAGGAACAG	AGCAGTGTTT	CCTTGGAGCC	TCATGTGGAC	AGTTCTACCT	GTAGTGACCA	7920
GTTGGCTATA	GTAGTTATTA	GCTGGAACAA	CCAGACAGGG	TACATGCCCC	CTCCAAAATC	7980

CATGTTGTAC	TCCCCTCTGC	CAGCCAGGGG	GGGTGAGATC	TGTAGAATAG	TGCAGCCAGT	8040
GACAAGCCAC	CTTGTGTTTG	TCACCAGCTC	AAAAACTCAT	CTAAGGTTGG	GAGCAGGCAG	8100
ACAAGGCAGA	GAGAAAGATC	CAGGACAGAC	CTAGCTGGGC	TGGAGGGGTC	TTGAAAAGCC	8160
CTCTGTCGTA	TTACACCTTCA	GTTTTTGTGC	TTTGGGACAA	TTACTTTAGA	AAATAAGTAG	8220
GTCGTTTTAA	AAACAAAATA	TTGATTGCTT	TTTTGTAGTG	TTCAAAACAA	AAGGTTCTTT	8280
GTGTATAGCC	AAATGACTGA	AAGCACTGAT	ATATTTAAAA	ACAAAAGGCA	ATTTATTAAG	8340
GAAATTTGTA	CCATTTTCAGT	AAACCTGTCT	GAATGTACCT	GTATACGTTT	CAAAAACACA	8400
CCCCACTGAA	CCCCTGTAAC	CTATTTATTA	TATAAAGAGT	TTGCCTTATA	AATTTACATA	8460
AAAA						8464

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 803 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: nicht bekannt
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

TTGCTGCAGA	TACTACTGAC	CAGACAAGCT	GTTGACCAGG	CACCCCCCCA	ATACTCCCCC	60
AATGTGCTCA	TTAGAGATAG	CAGTTGAGAG	GACACTCCCA	TTTTTGGTGC	CCTGTCCATA	120
GCTTCCCTGA	CTCTTCCACC	ACCCCAACTC	CCAATCTGAG	GGACCGGGAG	GTGCGAGGCA	180
GGAAAAATAT	TGGATTCTTT	AGAGAAGACT	AGAGGTGACC	AGTGACTGTG	GCCCAGTAAT	240
TAGAACTGTG	GTGGCACAAG	TCTGGCCCCA	CATCCACCCA	ATCCAAAAC	GATAAGGATA	300
TTTTGAAAAA	CAGGAAAGCA	GTACCTGTCT	GATCCAGCTC	TGGTATAGGT	AGGAGTGAGT	360
CCTGAACTGC	TGGATTACAG	ACTGGCTTGA	GCCACAGAAG	ATGATGGACC	AGAGTAAAGT	420
ATCATCACCT	GCTCACAAGG	CATGCTTCAC	TAGAGAATAA	TTCTAAAGAG	GTGCCATGGA	480
GGCAGCAGGA	CAAGGCACAA	GCAGTCTGGG	TGGGGGTCAA	GCCAGACCTA	GTGCCACAGA	540
ACAAGAGAGC	AATCTGTGAC	TAGTAGTTAG	GGACTTTGTG	GATGGGACAA	GGGGCATGGG	600
GGAAGAAATG	AAAATATTCT	TCCAATTACT	TTCCAGTTCT	CCTTTAGGGA	CAGCTTAGAA	660
TTATTTGCAC	TATTGAGTCT	TCATGTTCCC	ACTTAAAAAC	AAACAGATGC	TCTGAAAGCA	720
AACTGGCTTG	AAATGGTGAC	ACTTTGTCCC	ACAAGCCACC	AAATGTGGCA	GTGTTTAGAA	780
CTACCTGGAT	CTGTATATAC	CTG				803

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 790 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: nicht bekannt
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

```

TTGCTGCATA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTTATCAGG CTTTTTAGGG TACACCAGCA      60
CCTGCCCTCC ATTCATCCCT GTTGGGAGAG GGATGGTGTA CTGGTTGTCA CTAGAGACCT      120
AACAGAGTAG GGTTAGTGGG AGCTTACATT TTCAGTGCCA TTAACATTCT AGTCCAAGGT      180
CTTAAATTAT TATGTTGAGG GGTTTTTTTT CCCCTGAGGG GGCCGGGGGG TGGGGGGAGG      240
GTTGATTAGA TTCCTTAGGA AAGAGGGTTG AGACAGACAG CAGAGCACTG AGCAGTTGGC      300
ACTAAAGGAG ACCTTGACTA GGGGCCAGGT GGCATCATCT AATCCCAAGG GGCTCCAAGT      360
GAGTATTAGG GTGGGGGAAG ACATTATAGA AGGAATAGAA ACAGGATAGC TCAGCCTAAA      420
GAAGAGCGGT TAAAACCTTA CCCACCAGGA GTTGACTTGA AAGAGGCCCC TATGGAGGAA      480
TCCCCAACCA CAAAAGCAA TCTTGAGCTG CAGCTGCTTC ATTTAGTGGA CCTTGTGTAT      540
ATCTGGGTGT GTATGCACAT AGATAGACAG TGAGAAAGAA AACTGTTCTT CCAGTTCTTT      600
TCCAGTGCTA CTAGCTTAGG GACAGGTTAG AACTGTCTGC ACAATTGTGT GATCATTTCC      660
ATTCCCACTT CAAAACAAAC TGA CTGAGAT GTTCAACAGA AACTGGCTT CAATGGGTAA      720
CATGCCCTTG CCACTTACTT AAGACACTGG TGTGATGGGG TTTTGAAGTC CCTATATTTG      780
TAGGTATCTG                                     790

```

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 841 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: nicht bekannt
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

```

TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCCT CCCGCCAAA      60
CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCAGTTGAGA GGACACTCCC GTTTTCGGTG      120
CCATCAGTGC CCCGTCTACC ACTCCCCCAG CTCCCCCAC CTCCCCACT CCCAACCACG      180
TTGGGACAGG GAGGTGTGAG GCAGGAGAGA CAGTTGGATT CTTTAGAGAT GGATGTGACC      240

```



AGTGGCTATG	GCCCGTGCGA	TCCCACCCGT	GGCGGCTCAA	ATCTGGCCCC	ACCCCAGCCC	300
CAATCCAAAA	CTGGCAAGGA	CGCTTCACAG	GACAGGAAAG	TGGCACCTGT	CTGTTCCGGC	360
ATGGCTAGGA	GGGAGTTGTC	CCTTGAACTA	CTGGGTGTAG	ACTGGCCTAA	ATCACAGGAG	420
AGGATGGCCC	AGGGTGAGGT	GGCATGGTCC	ATTCTCAAGG	GACGTCCTCC	AGTTGGTGCC	480
ACTAGAGAGG	CCATGGAGGC	AGTAGGACAA	GGCACAGGCA	GGCTGGCCCA	GGGTCAGGCC	540
GGGCCGAACA	CAGCGGGGTG	AGAGGGATTG	CTCGTCTCAG	AGCAGTCTGT	GACCGGTAGT	600
TAGGGACTTA	GTGGACAGGG	AAGGGGCAAA	GGGGGAGGAG	AAGAAAATGT	TCTTCCAGTT	660
ACTTTCCAAT	TCTACTCCTT	TAGGGACAGC	TTAGAATTAT	TTGCACTATT	GAGTCTTCAT	720
GTTCCCACTT	CAAAACAAAC	AGATGCTCTG	AGAGCAAAC	GGCTTGAATT	GGTGACGTTT	780
AGTCCCTCAG	GCCACCAGAT	GTGATGGTGT	TGAGAACTAC	CTGGATATGT	ATATATACCT	840
G						841

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 846 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: nicht bekannt
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

TTGCTGCAGA	TACTACTGAC	CAGACAAGCT	GTTGACCAGG	CACCTCCCCT	CCCGCCCAAA	60	
CCTTTCCCCC	ATGTGGTCGT	TAGAGACAGA	GCAGTTGAGA	GGAACTCCC	GTTTTCGGTG	120	
CCATCAGTGC	CCCGTCTGCA	GCTCCCCCAG	CTCCCCCAC	CTCCCCACT	CCCAACCACG	180	
TTGGGACAGG	GAGGTGTGAG	GCAGGAGAGA	CAGTTGGATT	CTTTCGAGAA	GATGGATATG	240	
ACCAGTGGCC	ATGGCCTGTG	CGATCCCACC	CGTGGCGGCT	CAAGTCTGGC	CCCACACCAG	300	
CCCCAATCCA	AAACTGGCAA	GGACGCTTCA	CAGGACAGGA	AAGTGGCACC	TGTCTGCTCC	360	
AGCTCTGGCA	TGGCTAGGAG	GGAGTCGTCC	CTTGAAC	TAC	TGGGTGTAGA	CTGGCCTGAA	420
CCACAGGAGA	GGATGGCCCA	GGGTGAGGTG	GCATGGTCCA	TTCTCAAGGG	ACGTCCTCCA	480	
ACGGGTGGCG	CTAGAAAGGC	CATGGAGGCA	GTAGGACAAG	GCGCAGGCAG	GCTGGCCCGG	540	
GGTCAGGCCG	GGCAGGGCAC	AGCGGGGTGA	GAGGGATTCC	TAATCACTCA	GAGCAGTGTG	600	
TGACTGGTAG	TTAGGGACTC	AGTGGACAGG	GGAGGGGCGA	GGGGGCAGGA	GAAGAAAATG	660	
TTCTTCCAGT	TACTTTCCAA	TTCTCCTTTA	GGGACAGCTT	AGAATTATTT	GCACTATTGA	720	
GTCTTCATGT	TCCCACTTCA	AAACAAACGA	TGCTCTGAGA	GCAAAC	TGGC	TTGAATTGGT	780
GACATTTAGT	CCCTCAAGCC	ACCAGATGTG	AGTGTTGAGA	ACTACCTGGA	TTTGTATATA	840	

TACCTG

846

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:  
 (A) LÄNGE: 813 Basenpaare  
 (B) ART: Nucleotid  
 (C) STRANGFORM: nicht bekannt  
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACTCCCCAC AACACAACC	60
CCCTCCCTCC TCACCCACC CCTATCCCCT GTGTGCTCAT TAGAGAGGGC AATTGAGAGG	120
ACACTCCCAT TTTTGGTGCC ACTGATGCCC TGTCCATAGC TTCCCTGACT TTTACACCAC	180
CCCAACTCCC AATCTGAGGG ACTGGGAGGT GTGACGCAGG AGAAACTATA TAGGACTCTT	240
GGGAGAAGAC TATAGAGTTG GCAAGTGATT GCGCCCCAGT AATTCCAAC GTGGTAGCAC	300
AAGTCTGGCT CCACACCAAC CCAATCCAAA ACTGACAAGG ACATTTTGCA AAAAATGAAA	360
GTGGCATTG TCTGATCCAG CTCTGGCATG GCTAGAGATG AGTCTTAAAC TGTGCTTAA	420
TAAACTGGCC TGAGCAACAG AAGAGGATGG CCCAGAGTAA AGTGTCATCA TCTGTTTACA	480
AGGCATGCTC CCCTAGAAGT TCATGCTAAA GAAGTGCCAT GGAGGCAGCA GGACAAAGTA	540
CAGGCTAGGT GGAGTCAAGC CAGGCCTAGT GCCACAGAGC AAGAGAGCAG TCTCTGACTA	600
GTAGTTAAGG GGAAGAAAAG AAAAATATTC TTCCAATTGC TTTCCAGTTC TCCTTTAGGG	660
ACAGCTTAGA ATTATTTGCA CTATTGAGTC TTCATGTTCC CACTTCAAAA CAAATAGATG	720
CTCTGAAAGC AAAGTGGCTT GAAATGGTGA CACTGTCCCA CAAGCCACCA GACAATGGCA	780
GTGTTTCAGAA CTACCTGTAT ATGTATATAC CTG	813

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:  
 (A) LÄNGE: 842 Basenpaare  
 (B) ART: Nucleotid  
 (C) STRANGFORM: nicht bekannt  
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCCT CCCGCCAAA	60
CCTTTCCTCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCGACAGAGC AGTTGAGAGG AACTCCCGT	120

TTTCGGTGCC ATCAGTGCCC CGTCTACAGC TCCCCCAGCT CCCCCACCT CCCCCACTCC	180
CAACCACGTT GGGACAGGGA GGTGTGAGGC AGGAGAGACA GTTGGATTCT TTAGAGAAGA	240
TGGATATGAC CAGTGGCTAT GGCCTGTGTG ATCCCACCCG TGGTGGCTCA AGTCTGGCCC	300
CACACCAGCC CCAATCCAAA ACTGGCAAGG ACGCTTCACA GGACAGGAAA GTGGCACCTG	360
TCTGCTCCAG CTCTGGCATG GCTAGGAGGG GGGAGTCCCT TGAACTACTG GGTGTAGACT	420
GGCCTGAACC ACAGGAGAGG ATGGCCCAGG GTGAGGTGGC GTGGTCCATT CTCAAGGGAC	480
GTCTTCCAAC GGGTGGCGCT AGAGGCCATG GAGGCAGTAG GACAAGGCGC AGGCAGGCTG	540
GGCCGGGGTC AGGCCGGGCA GAGCACAGCG GGGTGAGAGG GATTCCTAAT CACTCAGAGC	600
AGTCTGTGAC TTAGTGAGCA GGGGAGGGGG CAAAGGGGGA GGAGAAGAAA ATGTTCTTCC	660
AGTTACTTTC CAATTCTCCT TTAGGGACAG CTTAGAATTA TTTGCACTAT TGAGTCTTCA	720
TGTTCCCACT TCAAAACAAA CAGATGCTCT GAGAGCAAAC TGGCTTGAAT TGGTGACATT	780
TAGTCCCTCA AGCCACCAGA TGTGACAGTG TTGAGAACTA CCTGGATTTG TATATATACC	840
TG	842

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Patentanwältin

Andrea Schüßler

Truderinger Str. 246

81825 München

Name und Anschrift des Anwalts, falls kein Anwalt, des Anmelders

EINGEGANGEN

0 5. JULI 1999

Absender:

ANMELDEAMT  
wie unten angegeben

Erfied. ....

Mitteilung über den Eingang von Unterlagen  
einer vorgeblichen internationalen Anmeldung  
gemäß PCT Verwaltungsrichtlinien Abschnitt 301

ABSENDEDATUM beim Anmeldeamt

30. Juni 1999

AKTENZEICHEN DES ANMELDERS ODER ANWALTS

K 2690 - sch/msl

KENNZEICHNUNG DER VORGEBLICHEN INTERNATIONALEN ANMELDUNG

Internationales Aktenzeichen

Bezeichnung der Erfindung

PCT/DE

PCT/DE 99 / 01867

Modular aufgebaute RNA-Moleküle ....

Anmelder (Name)

Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung der ....

MITTEILUNG

Hiermit wird dem Anmelder mitgeteilt, daß beim Anmeldeamt am

25. Juni 1999

(Eingangsdatum der Unterlagen)

Unterlagen eingegangen sind, die eine internationale Anmeldung darstellen sollen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß diese Unterlagen vom Anmeldeamt in Bezug auf die Erfordernisse von Artikel 11 Absatz 1, d.h. auf ihre Übereinstimmung mit den Erfordernissen für die Zuerkennung des internationalen Anmeldedatums, noch nicht geprüft worden sind.

Den Unterlagen ist vorläufig das oben angegebene internationale Aktenzeichen zugewiesen worden. Der Anmelder wird hiermit aufgefordert, im Schriftverkehr mit dem Anmeldeamt auf dieses Aktenzeichen Bezug zu nehmen.

Anlage: 2x PCT-Gebühren

DAS ANMELDEAMT

Name und Postanschrift des Anmeldeamts

DEUTSCHES PATENT- UND MARKENAMT  
80297 München

Telefaxnr. (0 89) 21 95 - 22 21

Bevollmächtigter Bediensteter

Bege

Telefonnr. (0 89) 21 95 - ~~22 68~~ 32 40